6 20

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1928

THÈSE

N° 372

POUR LE

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Jean HUGUENIN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Ancien Interne de l'Hôpital civil de Versailles
Ancien Interne de la Maison départementale de Nanterre
(Hôpitaux de la Seine)
Né le 11 Août 1901, à Paris

Contribution à l'Étude

de l'Action anti-rachitique des Substances irradiées

L'ERGOSTEROL IRRADIÉ

Président : M. le Professeur MARFAN

PARIS
LIBRAIRIE M. LAC
ÉDITEUR
26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI[e] Arr.)

1928

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1928

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Jean HUGUENIN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Ancien Interne de l'Hôpital civil de Versailles
Ancien Interne de la Maison départementale de Nanterre
(Hôpitaux de la Seine)

Né le 11 Août 1901, à Paris

Contribution à l'Étude

de l'Action anti-rachitique des Substances irradiées

L'ERGOSTEROL IRRADIÉ

Président : M. le Professeur MARFAN

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e^ Arr.)

1928

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. ROGER
I. — Professeurs	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	MARCEL LABBE
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	N.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	LOEPER
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY
Clinique médicale	CARNOT, BEZANÇON, ACHARD, WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, HARTMANN, LEJARS, GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE, BRINDEAU, JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	BRANCA

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	CHIRAY	Pathologie médicale
AUBERTIN	Pathologie médicale.	CLERC	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.	DEBRE	Hygiène.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	I. DE JONG	Anatomie pathologique.
BINET	Physiologie.	DOGNON	Physique.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.	DONZELO	Pathologie médical.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.	DUVOIR	Médecine légale.
BRULÉ	Pathologie médicale.	ÉCALLE	Obstétrique.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	FIESSINGER	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.	GARNIER	Pathologie expérimentale
CHAMPY	Histologie.	GATELLIER	Pathologie chirurgicale.

MM	
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER.	Urologie..
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOYEUX.....	Parasitologie.
LABBÉ Henri..	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE....	Oto-rhino-laryngologie.
LEVY-SOLAL..	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
METZGER.....	Obstétrique.

MM.	
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT....	Bactériologie.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale
RICHET, Fils..	Physiologie.
ZEZARY.....	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur).....	Pathologie médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VELTER.....	Ophtalmologie.
VERNE.....	Histologie.

III.— Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
GOUGEROT....	Pathologie médicale.
GUENIOT.....	Obstétrique.

MM.	
RETTERER	Histologie.
TANON.....	Pathologie médicale.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

MM.	
ALGLAVE.....	Clinique chirurgicale
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale
LE LORIER....	Clinique obstétricale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.

MM.	
LERI.....	Clinique médicale.
MOCQUOT.. ..	Clinique chirurgicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ....	Clinique chirurgicale.
VILLARET.. ..	Clinique médicale.

V.— Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

En témoignage de profond respect et de grande reconnaissance.

A MA FEMME

En qui j'ai trouvé une collaboratrice et un soutien.

Meis et Amicis

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MARFAN

Professeur de la Faculté de Médecine
Médecin de l'hospice des Enfants-Assistés
Membre de l'Académie de Médecine

En témoignage de ma reconnaissance et de mon admiration.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage 1921-1922 : Monsieur le Professeur GOSSET.
Monsieur le Professeur WIDAL.
Monsieur le Docteur DUFOUR.

Externat de Paris

1922-1923 Monsieur le Professeur BROCA (*in memoriam*).
1923-1924 Monsieur le Docteur PISSAVY.
1924-1925 Monsieur le Professeur agrégé BRULÉ.
1925-1926 Monsieur le Professeur COUVELAIRE.
1926-1927 Monsieur le Professeur MARFAN.
1927-1928 Monsieur le Docteur VEAU.

Internat de Versailles

1926-1927 Monsieur le Docteur MAUGER,
Monsieur le Docteur REMILLY.
Monsieur le Docteur WAPLER.

Internat de Nanterre (Hôpitaux de la Seine)

1928 Monsieur le Docteur SÉNÉCHAL.

A MES MAITRES ET AMIS

Desplas, Braine, Portes, Madier, Debray, Guy

A mes Camarades
de la 31e Section d'Infirmiers militaires
de Mayence

INTRODUCTION

Les rayons ultra-violets, dont l'usage remonte aux temps déjà lointains, où la cure de soleil était pratiquée d'une manière constante dans les nombreuses affections chirurgicales et aussi dans les nombreuses formes de troubles de la croissance, mais dont la connaissance et l'étude systématique appartient aux temps modernes, n'ont guère été appliqués d'une manière rationnelle qu'assez récemment, grâce aux perfectionnements mécaniques de leur moyen de production.

En effet, l'usage des lampes à vapeur de mercure, à la fois simples et portatives, a mis les rayons U.V. à la portée du praticien, qui peut, désormais, en faisant varier le diaphragme localiser l'irradiation, en faisant varier la hauteur de l'ampoule et l'intensité du courant, obtenir des intensités d'irradiation oscillant entre des limites assez larges, enfin, par l'usage de filtres, il peut même modifier la nature propre de l'irradiation (lumière de Wood).

Aussi cette facilité d'emploi, associée aux résultats, vraiment intéressants, obtenus tout d'abord expérimentalement sur le rachitisme du rat blanc, puis, en clinique,

sur le rachitisme du nourrisson et de l'enfant, a-t-elle été à l'origine d'une diffusion de plus en plus grande de cet agent thérapeutique.

Mais, malgré, cette facilité d'emploi et cette simplicité d'installation, l'usage des rayons U.V. se heurte à de grosses difficultés pratiques.

Installation facile à la ville, dans un hôpital, dans une clinique, impossible dans une campagne, où la dissémination de la clientèle s'accompagne encore trop souvent de l'absence de toute force électrique.

Et puis, l'emploi des rayons U.V. nécessite de la part des parents du petit malade une compréhension et une confiance dans un résultat, qui demande d'autant plus de patience que bien souvent, l'action de ces rayons ne produit à leurs yeux aucune action mécanique visible.

L'application de ces rayons demande enfin, du temps, des loisirs, si difficiles à se ménager chez ces travailleurs quoditiens, pour qui ce dérangement est synonyme de perte de salaire, parfois même de situation.

Aussi, trop souvent, l'enfant subit-il un traitement très irrégulier ou même reste sans soin.

Et, c'est pour ces raisons que la constatation de l'activation de certaines substances, de certains aliments, outre l'intérêt scientifique si grand, résidant dans la fixation et le transport de la propriété antirachitique de l'irradiation U.V., a amené une série de travaux, qui tous tendent à chercher la substance, qui, sous l'irradiation, deviendrait active et garderait cette activité, permettant ainsi de remplacer l'application des rayons U.V. par l'in-

gestion de cette substance, mise sous une forme pharmacodynamique pratique.

Depuis plus de six années, en effet, en Amérique, en Allemagne, puis en France des recherches ont été faites, qui ont montré l'action favorable des rayons ultra-violets sur le rachitisme tant expérimental que clinique.

Et, c'est au cours de ces recherches qu'a été mise en évidence la transmissibilité de la propriété anti-rachitique des radiations ultra-violettes à des matières, qui avant toute irradiation, étaient inactives.

HISTORIQUE

CHAPITRE PREMIER

EXPERIENCES AYANT MIS EN EVIDENCE LA NOTION DE L'ALIMENT ACTIVABLE

En 1922, en effet, Hume, puis Goldblatt et Soames du Lister Institute remarquent que des rats, soumis à un régime dépourvu de Vitamines A, ne deviennent pas rachitiques s'ils sont : soit exposés aux radiations violettes, soit, fait nouveau, s'ils reçoivent dans leur alimentation des fragments de foie de rats ayant été irradiés, la substance hépatique apportant l'élément antirachitique.

Un peu plus tard d'ailleurs, Steenbock et Nelson constatent que des rats, soumis à un régime rachitigène, ne deviennent pas rachitiques s'ils vivent au contact de rats irradiés, l'action de ces rats irradiés pouvant s'expliquer soit par l'existence d'une sorte de radiation secondaire, soit plus simplement par l'apport grâce à leurs excrétats de matières antirachitiques dans l'alimentation des rats en expérience.

En 1923, Hume et Smith, cherchant à déterminer le mode d'action des rayons U.V. dans le rachitisme expérimental du rat, soumettent ceux-ci à un régime de Shermann-Pappenheimer dans des cages plaçées dans l'obscurité.

Tous les deux jours, en l'absence de ces animaux, ils soumettent leurs cages à une irradiation de 10 minutes.

Dans ces conditions, les rats ne devinrent pas rachitiques — ils en conclurent à la possibilité de l'intervention de l'air atmosphérique dans l'action des rayons U.V.

Webster et Hill, Nitcher et Titus, reprenant leurs expériences arrivèrent à des conclusions opposées : il y avait donc une cause d'erreur.

Reprenant leurs expériences, Hume et Smith s'aperçurent alors que la différence de résultats résidait dans les conditions même de l'expérimentation.

Irradiait-on une cage nue et nettoyée ? L'action rachitigène du régime se produisait.

Irradiait-on, au contraire, une cage pleine de paille ou même à plancher de bois ? — l'action rachitigène ne se produisait plus — le rat trouvant dans la paille et le bois la substance protectrice.

La preuve fut faite par l'emploi d'une cage à fond de quartz, mettant hors de portée de dent la paille de la cage, ainsi que son plancher, tout en permettant son irradiation.

Une série de travaux presque contemporains vinrent confirmer ces faits nouveaux suggérant tous la même remarque : l'*activation d'un facteur antirachitique dans*

des substances considérées jusqu'alors comme inactives sous l'influence des rayons ultra-violets.

Cette remarque se doublant d'ailleurs d'une autre : l'*action antirachitique s'exerçant* par ingestion *de substances activées par les rayons ultra-violets.*

CHAPITRE II

ETUDE DE L'ACTIVABILITE DES DIVERSES SUBSTANCES

Dès que cette notion de l'aliment activable fut établie, un grand nombre de chercheurs :

en Amérique : Hess, Weinstock, Steenbock, Kramer.

en Angleterre : Rosenheim, Cowell, Mackay et Shaw, Parsons.

en Allemagne : György, Rohr et Schultz, Halac et Nassau.

en Suisse : Hottinger.

en France : Lesné et Simon, Mouriquand de Lyon et notre Maître M. le Professeur Marfan, examinèrent les différents aliments susceptibles d'être activés.

A ce point de vue, deux groupes de ces substances peuvent être considérés :

1) celles qui ont déjà en elles-mêmes, un pouvoir antirachitique et dont le type est représenté par l'huile de foie de morue ;

2) celle qui, normalement, avant toute irradiation, ne présentent aucune activité spécifique et dont le groupe peut être divisé en :

1) Aliments normaux du nourrisson, représentés par le lait sous ses différentes formes :

2) substances chimiques appartenant alors : soit à la chimie organique, particulièrement des lipoïdes, tirés soit du règne animal, soit du règne végétal, soit au contraire à la chimie minérale, sels minéraux, dont le type est Mg Cl_2.

Nous allons passer en revue successivement ces divers groupes en donnant pour chacun d'entre eux les résultats obtenus avec les conclusions théoriques qui peuvent en être tirées.

A). — HUILE DE FOIE DE MORUE

a) *Normale.*

Tout d'abord examinons l'action sur l'huile de foie de morue des radiations ultra-violettes.

Dès le début, il convient de rappeler que normalement l'huile de foie de morue a un pouvoir anti-rachitique net, pouvoir à la fois curatif et préventif.

Ce pouvoir, d'ailleurs, semble, d'après les travaux de Zucker et Barnett ainsi que d'après ceux de Poulsson, ne pas être influencé ni par sa teneur en iode, phosphore, ni par ses impuretés (corps azotés et alcaloïdes), ni par l'existence, dans sa composition, de graisses saponifiables, qui en constituent pondéralement la plus grande part, mais, au contraire, il semble résider uniquement dans le résidus insaponifiable, qui, en poids, ne représente guère que la 1/200e partie de l'huile et qui est le résidus de la saponification obtenue par ébullition en présence de savon de potasse.

Chimiquement, ce résidu est constitué, en faible partie d'hydrates de carbone, mais renferme surtout des lipoïdes du groupe cholestérique.

Biologiquement, il représente la substance active.

Poussant plus loin la dissociation chimique, Poulsson montre que l'activité anti-rachitique dans ce résidu insaponifiable est dissociable de l'élément cholestérine, mais reste attachée au nouveau résidu, formé d'hydrates de carbone et de lipoïdes du groupe cholestérique à poids moléculaires élevés.

Ce dernier résidu serait alors extrêmement actif (il suffirait d'après Poulsson de 0 milligramme 003 pour guérir le rachitisme du rat), mais, toutefois son activité serait loin d'être constante et aurait d'ailleurs un taux variable (Dorlencourt, J. Debray, E. Spanien).

b) *Irradiée.*

Quelle va être, alors, l'action des rayons ultra-violets sur cette huile déjà active ?

Théoriquement, on était en droit d'attendre un enrichissement de cette activité.

A la grande surprise, l'expérience de A. Adam montra que loin d'augmenter son action spécifique, l'irradiation, au contraire, avait tendance à diminuer le pouvoir anti-rachitique de façon telle qu'une exposition, même peu prolongée (dose par exemple suffisante pour activer le lait) pouvait amener une disparition de toute activité.

Cette constatation, d'ailleurs vérifiée dans l'activation des autres substances, imposait l'idée d'une saturation

de l'élément, activable, d'un *plafond de l'activabilité*, au-delà duquel l'élément activé allait progressivement vers la destruction.

B). — LAIT

Parmi les substances, normalement peu actives, le lait, nourriture optima du nourrisson, devait, dès le début, attirer l'attention des auteurs.

Ce lait fut, d'ailleurs, expérimenté plus sous sa forme de conservation (lait sec) que sous sa forme naturelle (laits bruts ou laits concentrés) ; en effet, sous cette forme, il joint à une grande facilité de conservation, une meilleure maniabilité ainsi qu'un respect plus grand de sa composition chimique et de ses qualités biologiques.

Dès le début, cet aliment se révéla, sous l'irradiation, comme un bon anti rachitique. A ce point de vue même, la différence d'efficacité du lait d'hiver et du lait d'été, plus riche, tend à s'aplanir.

Sous l'irradiation, en effet, le lait gagne un pouvoir anti rachitique, analogue à celui de l'huile de foie de morue, et qui persiste, même loin de toute irradiation, pendant plusieurs mois à la seule condition que le produit, soit placé à l'abri de l'air. La chaleur poussée, même jusqu'à l'ébullition, semblant ne pas l'influencer.

Son irradiation, d'ailleurs, doit se faire en récipients ouverts ou recouverts de quartz : le verre arrêtant les rayonnements ultra-violets.

Elle doit être courte (quelques minutes), car, très pro-

longée, l'activité atteint un plafond analogue à celui qui se produit lors de l'activation de l'huile de foie de morue, au-delà duquel le pouvoir anti rachitique se détruit progressivement.

L'action de rayons ultra-violets sur le lait sec présente quelques inconvénients : en effet, il peut modifier sa formule biologique en faisant disparaître les vitamines A et C (P. Reyher) et il est nécessaire de ne pas irradier le lait avec des doses trop fortes de rayons et surtout de ne pas prolonger trop les temps d'exposition (Hottinger).

D'ailleurs, il est facile de parer à cette absence de vitamines A (antixérophtalmique) et C (antiscorbutique) par l'addition au lait de substances naturelles, qui en contiennent (citron, jus de fruits).

Mais il peut encore, et ceci est plus gênant, modifier l'odeur et le goût de ce lait, en altérant ses protéines, et lui donner une odeur et un goût rappelant ceux de l'huile de foie de morue : il y a, suivant l'expression de György, jécorisation du lait.

Cet ennui peut être corrigé par la désalbumination du produit, qui empêche le phénomène de se produire (Rohr et Schultz), mais ceci au dépend de la formule biologique du lait en expérience.

Le lait sec irradié a été expérimenté d'abord chez le nourrisson, puis chez le rat, et malgré la différence d'une étiologie : simple chez le rat où elle est réduite aux conditions d'expérimentation, complexe chez le nourrisson, où elle dépend de la pathogénie parfois si

touffue du rachitisme, les résultats s'en sont montrés presque semblables.

Hess et Weinstock, Kramer, Cowel, Mackay et Shaw, Parsons, Hottinger, György, Halac et Nassau, et notre Maître M. le Professeur Marfan, expérimentèrent l'action du lait sec sur le rachitisme infantile.

Ces diverses expérimentations aboutirent aux mêmes constatations :

a) la première semaine, augmentation du Phosphore sanguin.

b) au début de la deuxième semaine, augmentation du calcium sanguin.

c) à la fin de la troisième semaine, modification de l'ossification, constatable aux rayons X.

d) enfin, guérison variable en 1 à 2 mois, la lenteur de cette guérison étant due surtout à la résistance particulière de l'anémie rachitique.

L'expérimentation ayant porté sur des rachitiques, demeurés le plus souvent dans leur milieu habituel et non irradiés, les résultats favorables vérifièrent l'intérêt de cette méthode, qui montra autant d'efficacité dans le rachitisme simple que dans le rachitisme compliqué de tétanie : ceci d'ailleurs, pouvait être prévu dès la mise en évidence du relèvement du taux calcique du sérum sanguin par l'action du lait irradié.

Celui-ci, d'autre part, est fort bien toléré par le nourrisson surtout si, suivant la méthode de notre Maître M. le Professeur Marfan, on habitue l'enfant progressivement à cette nourriture (le premier jour, donner le lait irradié à un seul repas, le deuxième jour, à deux

repas, enfin, à partir du troisième jour et pendant 4 à 8 semaines le donner à tous les repas).

On avait donc, désormais, deux sortes d'aliments anti rachitiques : un à pouvoir naturel, l'huile de foie de morue, un autre devenant artificiellement actif sous l'influence de la radiation violette, le lait irradié.

Dès ce moment, de nombreux aliments furent mis en expérience avec d'ailleurs des résultats variables. Toutefois les farines de blé, d'avoine, le jaune d'œufs, la viande se montrèrent activables, mais leur pouvoir actif serait moins considérable que celui des 2 substances types.

C. — LIPOIDES

Au cours de l'étude de la possibilité d'activation des diverses substances une question devait logiquement se poser : quel était le vecteur de l'élément anti rachitique ?

De nombreuses recherches, surtout chimiques, furent faites à ce sujet.

Dès le début, une remarque orienta les travaux, remarque qui fut formulée pour la première fois par Hess et Steenbock : la présence constante, dans les corps activables, de lipoïdes.

Cette constatation orientait les recherches du côté de l'étude des huiles, des graisses, des lipoïdes du groupe cholestérique, enfin, secondairement, du côté des stérines d'origines végétales (phytostérines).

1) Huiles et graisses

Les premières recherches portèrent naturellement sur les huiles et graisses : huile de foie de morue, huiles et graisses animales et végétales, enfin huiles minérales.

Venant à l'appui de la thèse du lipoïde vecteur de la substance anti-rachitique, une première constatation fut faite : l'inactivabilité absolue des huiles minérales (hydrocarbures saturés ou non saturés).

Il restait donc les huiles et les graisses animales et végétales, celles-ci, d'ailleurs, au point de vue chimique, étant toutes plus ou moins riches en stérines.

Parmi ces huiles et ces graisses, l'huile de foie de morue fut plus particulièrement étudiée et l'on s'aperçut alors que dans toute huile et toute graisse la totalité de la substance n'était pas activable, mais que, au contraire, une toute petite partie de celle-ci semblait renfermer en elle toute l'activité (Zucher et Barnett, Poulsson).

Or, la plus grande partie des huiles et graisses animales est constituée de graisses saponifiables, alors que la partie active est un résidu insaponifiable (mode d'extraction), particulièrement riche en stérines.

L'attention fut alors portée sur les stérines et l'on s'aperçut, dès le début, que seules les stérines non saturées étaient activables : il était alors logique d'étudier systématiquement, le type de ces stérines la cholestérine.

11) Cholestérine

Tout d'abord, au point de vue expérimental, Steenbook et Daniels, Hess, Weinstock et Helmann, Hottinger, Drummond, Rosenheim et Coward, György, Fabre et Simonnet, constatèrent l'activabilité de la cholestérine et son action dans le rachitisme du rat.

Cette action favorable se retrouva, chez l'enfant, (György ; Parsons ; Goettche et Tolnai ; Hottinger : Rosenheim et Webster ; Weinstock ; Lévy-Solal) et se montra aussi active en injections sous-cutanées qu'en ingestion (Weinstock ; Lévy-Solal, Christou et Dalsace).

On étudia, alors, les modifications possibles, aux points de vue physique et chimique, de la cholestérine et on constata alors : J. Mouzon, in Presse médicale, Paris, 30 novembre 1927, p. 1461) :

« 1) que toute activation correspondait à une disparition d'une bande d'absorption de son spectre dans l'ultraviolet (Hess et Weinstock, Schultz et Morse), avec diminution de 8 à 9 % dans son taux de précipitation par la digitonine (Beumer, Nitzesco et Popoviciu).

11) la perte d'activité coïncide avec la réapparition de cette bande d'absorption et avec un abaissement du point de fusion. Toute cholestérine, dont le point de fusion tombe au-dessous de 142° a perdu, à coup sûr, toute propriété d'être activable (Rosenheim et Webster). Les rayons X, dépourvus de toute propriété activante, exercent la même influence destructive sur la vitamine anti rachitique (Hopf et Ludwig). »

On constata, de plus, que, là aussi, existait un plafond d'activabilité.

L'étude des sels de la cholestérine devait montrer que, parmi ceux-ci, un sel hydraté (dihydrocholestérine) était inactivable (György, Jenke et Popoviciu), mais que ses éthers pouvaient être activés (Hess, Weinstock et Shermann).

Enfin, un dernier fait fut constaté : c'est la variabilité du pouvoir d'activation d'échantillons de cholestérine, identiques aux points de vue chimique et physique et l'inactivabilité d'un échantillon exposé longtemps à l'air libre.

La cholestérine, d'ailleurs, semble perdre son pouvoir d'activation à mesure qu'elle devient chimiquement plus pure (Hess et Windhaus, Rosenheim et Webster, Heilbronn, Kamm et Morton, Cahan et Gustavson).

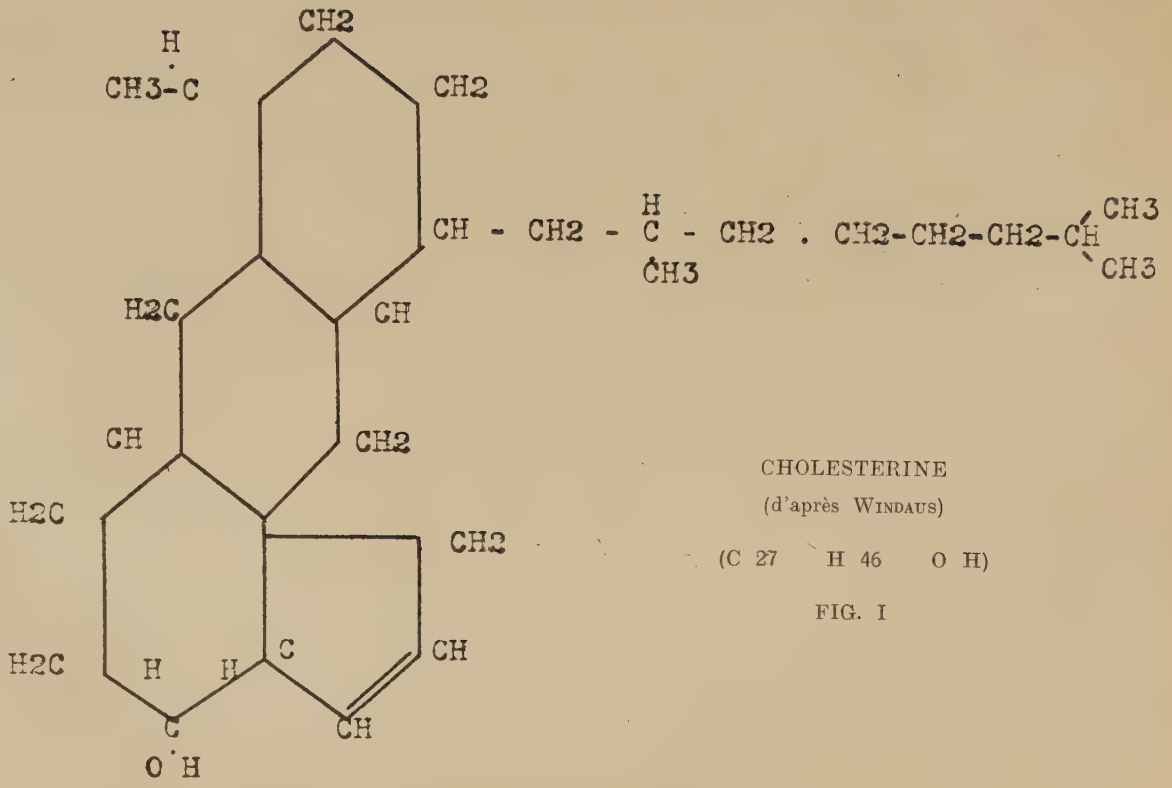
iii) Ergostérine

L'étude des lipoïdes d'origine animale et de la cholestérine devait, logiquement amener celle des lipoïdes d'origine végétale, qui contiennent des stérines non saturées, capable d'être activées.

La plus étudiée de ces phytostérines fut l'ergostérine, dont le nom rappelle sa première extraction de l'ergot de seigle par Tanret.

D'abord extraite de l'ergot de seigle, elle fut étudiée par E. Gérard de Lille, Rosenheim et Webster.

Depuis, Windaus et son collaborateur Pohl l'ont mise



CHOLESTERINE

(d'après WINDAUS)

(C 27 H 46 O H)

FIG. I

en évidence dans l'extrait lipoïdique de certains végétaux inférieurs (champignons, levures et algues).

Cette ergostérine irradiée s'est montrée particulièrement active, à la fois expérimentalement et cliniquement, aussi son emploi, joint à une fabrication, industrialisée en Allemagne, en Suisse, en Angleterre et récemment en France, tend-il à se répandre de plus en plus, surtout en Allemagne, où des expériences en cours sont faites sur une grande échelle dans les populations rurales pauvres, éloignées de tout centre et soumises au froid rigoureux de certaines régions de l'Allemagne, dans lesquelles il nous a été donné d'observer une particulière fréquence de rachitisme.

Nous reprendrons plus loin l'étude détaillée de cette ergostérine, qui fera l'objet de la seconde partie de notre thèse.

Nous nous contenterons de dire ici, qu'au point de vue théorique, l'étude de ce produit a permis de vérifier, une fois de plus, les quelques remarques, faites au cours de l'étude de l'activation des diverses autres substances.

D). — AUTRES SUBSTANCES ORGANIQUES

Ils nous reste, alors à citer, pour être complet, les différentes études, faites sur d'autres corps dépendant de la chimie organique, et qui furent expérimentés.

L'action sur les hydrates de carbone fut envisagée par Bierry, Henri et Ranc, Dejust ; celle sur les albumines fut étudiée par : Spiegel Adolf, O. Krumpell, W. Hausmann, E. Rousseau ; mais aucun de ces travaux ne révéla une activabilité comparable à celle des lipoïdes.

E) SELS MINERAUX

Une série d'études fut faite, enfin, sur certains sels minéraux, principalement par E. Rousseau, qui passa en revue des sels de manganèse, magnésium, fer, calcium, pour étudier enfin, plus spécialement, le chlorure de manganèse ($Mg\ Cl_2$).

Il retrouva dans cette étude les différentes remarques faites sur les corps de la chimie organique : l'existence d'une fixation de l'énergie ultra-violette sur le sel de Manganèse, fixation pouvant persister longtemps, après cessation de toute irradiation.

Et, il montra l'existence d'une saturation d'énergie, comparable au plafond d'activabilité des substances organiques.

L'ERGOSTÉRINE

CHAPITRE PREMIER

ORIGINE ET EXTRACTION DE L'ERGOSTERINE

L'esgostérine, dont la découverte remonte au siècle dernier, époque à laquelle elle fut isolée par Tanret de l'ergot de seigle, fut d'abord étudiée en France par ce dernier et E. Gérard de Lille.

Mais, son étude resta longtemps du domaine de la chimie pure et ce n'est qu'assez récemment que l'ergostérine entra dans le domaine thérapeutique, à la suite de son étude approfondie par Windaus et son chimiste Pohl, qui constatèrent son extrême activabilité et activité anti rachitique lors de son irradiation par les rayons ultra-violets.

Depuis cette date, l'ergostérine a été mise systématiquement en expérience principalement en Allemagne et en Suisse, où une expérimentation, à la fois de laboratoire et de clinique, faite sur une grande échelle,

a permis de se rendre compte de l'extraordinaire activité de ce produit.

A l'origine, l'ergostérine a été extraite de l'ergot de seigle, mais, actuellement, l'analyse chimique, ayant révélé la présence de cette phytostérine dans les extraits lipoïdiques des végétaux inférieurs, on l'extrait de préférence de ceux-ci (champignons, algues, levures), leurs prix de revient étant bien inférieurs.

Sa fabrication industrielle (procédé Windaus, Merk) se fait en deux étapes.

Dans une première étape, on isole le prae-principe actif (provitamine de Windaus) grâce à un traitement de la cholestérine au brome, puis un passage au charbon animal, enfin une oxydation et une distillation dans le vide, jusqu'à ce qu'il ne reste plus qu'une cholestérine inactivable, c'est-à-dire trop peu riche en ergostérine (Hottinger).

Dans une seconde étape, l'irradiation ultra-violette transforme cette provitamine en ergostérine active, à laquelle il ne reste plus qu'à donner une forme pharmaceutique pratique.

Le rendement d'une telle opération se traduit par des chiffres oscillants entre 1/25e à 1/40e % d'ergostérine.

Rarement, on obtient une richesse de 1/20e %, mais, au dessous de 1/40e % la cholestérine devient inactivable : c'est un minimum d'activabilité (Windaus).

L'irradiation se fait au moyen d'une lampe à vapeurs de mercure, à une distance variant entre 30 et 40 centimètres, le produit à activer étant renfermé dans un tube de quartz, où l'on établit une atmosphère d'azote.

La durée d'exposition est de 30 minutes sous une puissance de quelques milliers de bougies, avec un courant de 220 volts, 3 ampères.

Cette durée ne peut excéder 60 minutes, maximum utile, d'après WINDAUS

L'ergostérine ainsi obtenue pure est alors solubilisée le plus souvent dans de l'huile d'olive, préalablement stérilisée à une concentration variant entre 1 à 2 ‰.

Sa solution dans une huile minérale (huile de paraffine), support inactif, ne présentant aucun avantage et donnant plutôt lieu à une mauvaise absorption intestinale (WINDAUS, GYÖRGY).

Plus récemment, l'ergostérine a été incorporée à une masse pilulaire et est alors dans le commerce sous forme de granules à 0,002 milligr. ou sous forme de pastilles chocolatées à 0,004 milligramme.

CHAPITRE II

FORMULE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES MESURES

L'ergostérine, dont la formule brute, analogue à celle de la cholestérine, est C_{27} H46 OH, représente une stérine, dont la formule développée n'est pas encore établie.

Ce que l'on sait, c'est que cette formule doit se rapprocher de celle de la cholestérine, car l'ergostérine est un isomère de celle-ci.

Windaus estime que la transformation de la cholestérine en ergostérine se passe dans la portion non saturée de cette cholestérine, qui, alcool secondaire du complexe cholestane, formé de 4 noyaux benzéniques avec chaîne latérale iso-octylique (Windaus), possède 3 doubles liaisons oxydables.

L'importance du groupe alcool secondaire dans la molécule du stérol a été mise en évidence par György et Jenke.

Au point de vue propriétés physiques et chimiques, l'ergostérine se comporte comme un isomère de la cholestérine.

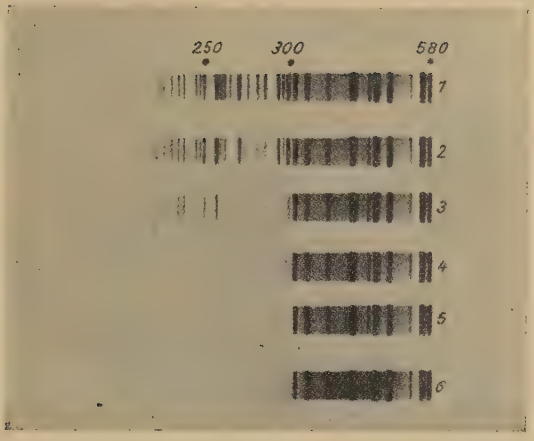


FIG. II

Spectres d'absorptions de solutions d'ergostérine à concentrations diverses.

De 0,005 à 0,008 %, on note la bande caractéristique d'absorption qui correspond à 230 à 300 p p et qui marque l'activabilité de l'ergostérine.

3 correspond à une concentration de 0,005 %
1 correspond à une concentration de 0,008 %

Elle présente donc même aspect, même solubilité, même point de fusion, ainsi que mêmes réactions colorées (réactions de Salkowski et de Liebermann (1).

Mais elle se différencie par :

une propriété physique (modification du spectre d'absorption).

une propriété chimique (non précipitation par la digitonine).

Cette double propriété spécifique de l'ergostérine, traduisant le passage de la cholestérine inactive à l'ergostérine active, permet de mesurer, en quelque sorte, le point critique, où apparaît le pouvoir anti rachitique (Hess, Rosenheim, Windaus) et d'en suivre l'enrichissement ou la destruction sous l'influence des rayons ultra-violets.

Les mesures, qui permettent de se rendre compte de cette transformation sont de 2 ordres :

ou physique se sont la méthode spectrométrique de Heilbron de Liverpool et la méthode photo-électrique.

---

(1) *Réaction de* Salkowski. — Pour mettre en évidence cette réaction, on prend une solution chloroformique d'ergostérine à 0 gr. 20 % et on mélange à parties égales avec de l'acide sulfurique en solution aqueuse, la présence de H2 O étant indispensable.

(S O4 H2 pur = 9 cc. + H2 O = 1 cc.)

Le chloroforme se colore en rouge sang.

Réaction de Liebermann. — De même, avec une solution chloroformique d'ergostérine de concentration identique, on obtiendra une coloration bleue, passant au vert en mélangeant : Sol. chlorof. ergost. = 5 cc. et S O4 H2 pur = 2 gouttes, anhydride acétique = 1 cc.

ou chimique c'est la méthode de la précipitation à la digitonine.

La méthode spectro-métrique de Heilbron se base sur la variation du spectre d'absorption de la cholestérine au cours de l'irradiation ultra-violette.

En effet, normalement, en dehors de toute irradiation, le spectre d'absorption d'une solution de cholestérine varie suivant plusieurs facteurs : il dépend du dissolvant et pour un même dissolvant, il varie suivant la concentration.

Mais, pour un même dissolvant, une même concentration, il subira encore des modifications traduisant l'action de l'irradiation, celle-ci amenant la transformation de la cholestérine en ergostérine.

Il variera donc suivant la durée d'exposition de la solution aux rayons ultra-violets.

Expérimentalement, plusieurs remarques ont été faites :

I) L'apparition d'une modification du spectre, marquant l'apparition du pouvoir anti rachitique.

Cette modification consiste en :

a) une absorption de 2 bandes entre 230 μμ et 280 μμ (type ergostérine de Windaus).

b) une apparition d'un « trou de spectre » entre 200 λ et 50.000 λ (longueur d'onde en Angstrom) et allant en décroissant (Pohl et Heilbron, Hottinger).

II) L'existence d'une courbe d'activité, passant par un maximum, et fonction entièrement du temps d'exposition de la solution à activer.

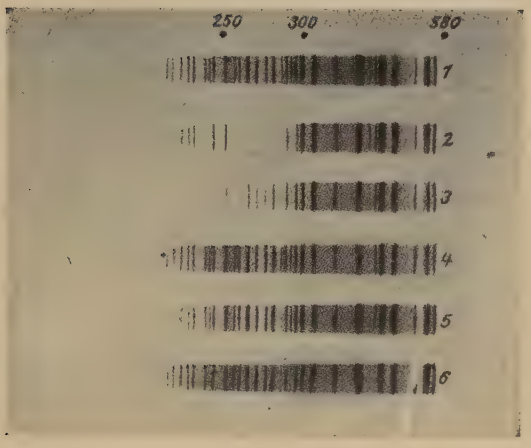


FIG. III

Spectres d'absorptions d'une solution alcoolique, à concentration suivant la durée de l'irradiation.

Concentration de 1/20.000.
Irradiation dans une atmosphère d'azote.
1 correspond à l'alcool.
2 correspond à une solution alcoolique d'ergostérine au 1/20.000.
3 la même solution, après une irradiation de 4 h. à 30 cms.
4 la même solution, après une irradiation de 73 h.
5 la même solution, après une irradiation de 299 h.
6 alcool.

C'est le plafond d'activabilité que, une fois de plus, nous retrouvons ici, avec son enrichissement progressif jusqu'à une saturation au-delà de laquelle la propriété antirachitique tend à disparaître et peut même aller jusqu'à sa destruction complète.

La méthode photo-électrique est basée sur les variations de résistance d'une cellule photo-électrique au sélénium sous l'influence des variations de l'intensité lumineuse, projetée sur elle par un rayon lumineux étalon traversant la solution étudiée ; les variations de courant sont enregistrées par un galvanomètre réglé fermant le circuit et dont le miroir projette ses oscillations sur un écran ou sur un papier photographique.

Cette méthode donne des résultats analogues à ceux de la méthode précédente.

La méthode chimique, enfin, est basée sur la non précipitation à la digitonine de l'ergostérine active ; cette précipitation délimitant le passage du prae-principe actif précipitable au principe actif non précipitable (Hottinger, Hess, Rosenheim).

Ces différents procédés de mesure ont permis, grâce à leurs inscriptions graphiques, comparées aux actions biologiques sur l'animal, de se rendre compte de l'activité de l'ergostérine et de tracer une courbe d'activité antirachitique.

Cette courbe, comme on le voit, passe par un maximum, qui correspond à l'établissement de la modification spectrale et à l'apparition de la particularité chimique.

Ce maximum est obtenu par une irradiation de 12

heures ; au delà de ce temps, l'activité tombe rapidement à un palier, se maintenant entre la 20e et la 54e heure, et finit par s'annuler à la 80e heure d'exposition.

Si l'on prolongeait davantage l'exposition, l'activité reviendrait un peu vers la 299e heure, mais serait loin d'atteindre une valeur égale à l'optimum, ceci serait explicable par une transformation du produit (Hottinger).

Une remarque, toutefois peut être faite, c'est que le maximum des modifications spectrales ne correspond pas à l'optimum physiologique, mais au contraire s'établit alors que l'activité biologique a déjà disparu.

De plus le titre de la concentration de la solution de l'ergostérine est à considérer pour l'établissement du temps d'exposition optimum, en effet, celui-ci est en proportion inverse de la concentration.

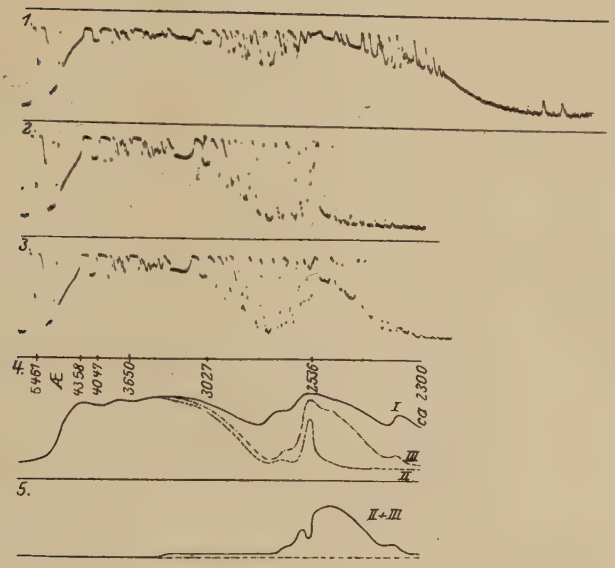


FIG. IV

1. Graphique de la source lumineuse (lampe à vapeurs de mercure).
2. Cholestérine *non* irradiée en solution alcoolique à 1,0 %
3. Cholestérine *irradiée* en solution alcoolique à 1,0 %.
4. Schémas des courbes photométriques I, II, III.
5. Courbe différentielle montrant la modification produite entre 230 et 300 λλ par jour.

Les longueurs d'onde sont indiquées en Angstrom.

CHAPITRE III

EXPERIMENTATION SUR LES ANIMAUX (RATS ET CHIENS)

Une fois les diverses méthodes de mensuration de l'activité du principe actif de l'ergostérine mises au point, les recherches expérimentales purent quitter le domaine de l'empirisme et devenir plus systématiques et aussi plus comparatives.

Elles furent pratiquées d'abord au laboratoire, principalement sur des rats et sur des chiens ; puis entrèrent dans le domaine de la clinique où elles furent appliquées en premier lieu aux nourrissons, puis enfin, et dernièrement aux adultes dans des affections les plus variées tant médicales que chirurgicales, mais qui toutes mettent en jeu le métabolisme du calcium et du phospore dans l'organisme.

A) Expérimentation sur les rats

L'expérimentation sur les rats, plutôt prophylactique que curative, se fait sur le rat blanc, animal plus sensible et plus domesticable que le rat noir.

Avant tout elle se pratique sur de jeunes rats, ce qui oblige à une expérimentation de printemps, époque à laquelle on peut se procurer seulement ces animaux.

On prend un certain nombre de ces rats, de poids sensiblement équivalents (de 40 à 60 grammes) et on les soumet à un régime rachitigène.

A ce point de vue, deux éléments vont entrer en considération :

a) l'élément lumière, que l'on évitera par la mise en obscurité des cages en expérience.

b) l'élément nourriture, qui sera résolu par un régime spécial.

Deux régimes sont plus particulièrement employés par les divers auteurs comme donnant le meilleur résultat : c'est le régime 84 de Shermann-Pappenheimer :

Farine de froment tamisée	95 %
Lactate de chaux	2.9 %
Chlorure de sodium	2 %
Citrate de fer	0,1 %

et le régime 2.965 de Steenbock, modification du premier :

Grains de maïs	76 %
Empois de froment	20 %
Ca CO3	3 %
Na Cl	1 %

Ces deux éléments, une fois réunis, ont fait deux groupes d'animaux en expérience : ceux qui seront soumis à l'ergostérine, ceux qui en seront privés — et on place

les animaux en cages séparées de façon à éviter la cause d'erreur, qui troubla longtemps les expériences de Hume et Smith et qui fut à l'origine de la découverte de l'activabilité des substances inactives sous l'influence des rayons ultra-violets (voir première partie : historique).

Dès lors il ne restera plus qu'à donner chaque jour à tous les rats une même nourriture, et, à une partie d'entre eux de l'ergostérine irradiée.

La façon la plus pratique de leur faire prendre la médication est de se servir d'une solution huileuse d'ergostérine et de leur faire absorber avec une pipette le nombre de gouttes correspondant à la dose voulue.

Du fait du solvant de principe actif, l'expérimentation subit plusieurs étapes, qui peuvent être synthétisées en:

1) étude de l'activité du solvant.

2) étude de l'activité du principe actif dans ce solvant; cette dernière se décomposant en : étude de l'influence de la concentration et de la durée de l'irradiation.

3) étude de la persistance de l'activité de la solution.

Tout d'abord, l'activité du solvant entre pour peu dans les résultats, car elle est faible et n'existe pratiquement pas en comparaison de l'activabilité du principe actif.

Ainsi a-t-on pu assez rapidement éliminer les supports inactifs (huile de paraffine), qui sont parfois mal assimilés sans pour cela introduire une cause d'erreur sensible, aussi emploiera-t-on de préférence l'huile d'olive, qui donne une solution limpide, bien tolérée de l'animal, qui y prend facilement goût.

Quant à l'étude de l'activabilité du principe actif, elle

a montré : que la concentration de l'ergostérine, dans sa solution intervient moins que la durée d'irradiation de cette solution.

C'est ainsi que l'on notera un optimum d'irradiation vers 12 heures d'exposition, où l'ergostérine même à concentration très faible (1/100.000e) se montre active.

De part et d'autre de cet optimum, on remarque qu'à irradiation égale il faut une concentration beaucoup plus forte pour obtenir une activité équivalente, que, même, passées 56 heures d'exposition, l'activité semble s'annuler progressivement et que de fortes concentrations (1/100e) demeurent inactives.

A ce point de vue nous ne pouvons mieux faire que de reproduire les résultats publiés par Hottinger de Bâle dans « Zeitschrifft für Kinderheilkunde » — Band 44 — Heft 3/4, qui viennent confirmer cette règle de l'optimum clinique.

Milligr. ergostérine	Rat. N.	Poids	Autopsie	P. du sang	Radiographie
	(1 à 2 heures d'irradiation de l'ergostérine)				
1/100	321	85 — 95	R —	9,5	Rachitisme —
	322	83 — 98	R —	....	..... —
1/500	323	105 — 118	R —	6,0	..... —
	324	97 — 115	R —	....	..... —
1/1000	325	86 — 98	R —	10,0	..... —
	326	92 — 112	R —	....	..... —
1/10000	327	62 — 75	R —	7,3	..... —
	328	72 — 87	R —	....	..... —
1/100000.....	329	60 — 76	R +	8,6	..... —
	330	56 — 74	R +—	....	..... +(?)
	(12 heures d'irradiation de l'ergostérine)				
1/100	351	47 — 48	R —	8,0	Rachitisme —
	352	43 — 47	R —	....	..... —
1/1000	353	38 — 45	R —	8,5	..... —+(?)
	354	50 — 53	R —	....	..... —
	424	44 — 54	R —	....	..... —
1/10000	377	50 — 65	R —	6,5	..... —(a)
	378	43 — 56	R —	....	..... —
1/100000.....	379	43 — 49	R —	6,8	..... —
	380	50 — 56	R —	....	..... —(b)
	(20 heures d'irradiation de l'ergostérine)				
1/5	331	53 — 59	R —	7,0	Rachitisme —
	332	67 — 80	R —	....	..... —
1/10	333	67 — 80	R —	6,0	..... —
	334	58 — 79	R —	....	..... —
1/100	335	49 — 75	R —	5,7	..... —
	336	57 — 70	R —	....	..... —
	343	62 — 84	R —	7,0	..... —
	344	28 — 33	R —	....	..... —
	423	33 — 48	R +(?)	....	..... —
1/1000	345	39 — 49	R +	6,8	..... +
	346	50 — 58	R +	....	..... +
1/10000	400	60 — 68	R +	3,5	..... +
	347	39 — 45	R +	....	..... ++
	348	44 — 44	R +(?)	....	..... +
1/100000.....	349	44 — 54	R ++	3,8	..... ++
	350	47 — 61	R ++	....	..... +++
	(56 heures d'irradiation de l'ergostérine)				
1/1[illegible]	381	57 — 73	R —	7,0	Rachitisme —
	382	44 — 49	R —(?)	....	..... —
1/1000	383	43 — 50	R ++	5,0	..... ++(c)
	384	48 — 68	R +	....	..... +—(?)
1/10000	385	45 — 62	R +	5,4	..... +
	386	45 — 50	R ++	....	..... ++(d)
1/100000.....	387	45 — 52	R ++	4,2	..... +
	388	44 — 50	R +++	....	..... ++(e)
	(80 heures d'irradiation de l'ergostérine)				
1/100	355	68 — 93	R +	5,8	Rachitisme ++
	356	35 — 41	R +(?)	....	..... ++
1/1000	357	38 — 50	R +++	5,0	..... ++
	358	37 — 46	R ++	....	..... ++
1/10000	359	45 — 55	R +	4,4	..... ++
	360	44 — 46	R ++	....	..... ++
1/100000.....	361	66 — 78	R ++	5,5	..... ++
	362	46 — 50	R +	....	..... +

Fractures du tibia (a) guéries, (c) bilatérale.
— de côtes (b) guéries, (d) non guéries.
— du tibia et de côtes (e) non guéries.

L'étude de l'activité de l'ergostérine activée montre donc que des doses très faibles, même infimes sont actives.

Windaus, Hess, Rosenheim estiment que même une dose de 1/1.000e de milligramme d'ergostérine pure est suffisante pour empêcher tout rachitisme chez le rat.

Hottinger va plus loin et pense qu'une dose de 1/100.000e de milligramme est encore prophylactique, ce qui correspond à 1/100.000.000e de gramme.

Rosenheim aurait même employé avec succès des doses plus faibles.

Ainsi peut-on, en comparant ces chiffres à ceux de la dose minima de cholestérine active, qui est de 1 milligramme, juger de la valeur du pouvoir anti-rachitique de l'esgostérine.

L'action prophylactique se juge par l'examen clinique de l'animal, la radiographie, le dosage du phosphore du sang, enfin par les coupes microscopiques des cartillages, le dosage du Calcium et du phosphore de l'os.

Quant à la persistance du pouvoir anti rachitique de la solution, elle est très prolongée, puisque, au bout de 6 mois, une solution se montre encore active, à la seule condition d'avoir été mise à l'abri de l'air.

B) Expérimentation sur le chien

Le rachitisme, purement expérimental du rat, rachitisme à pathogénie nettement définie, ne rappelle que d'assez loin le rachitisme clinique du nourrisson, dont

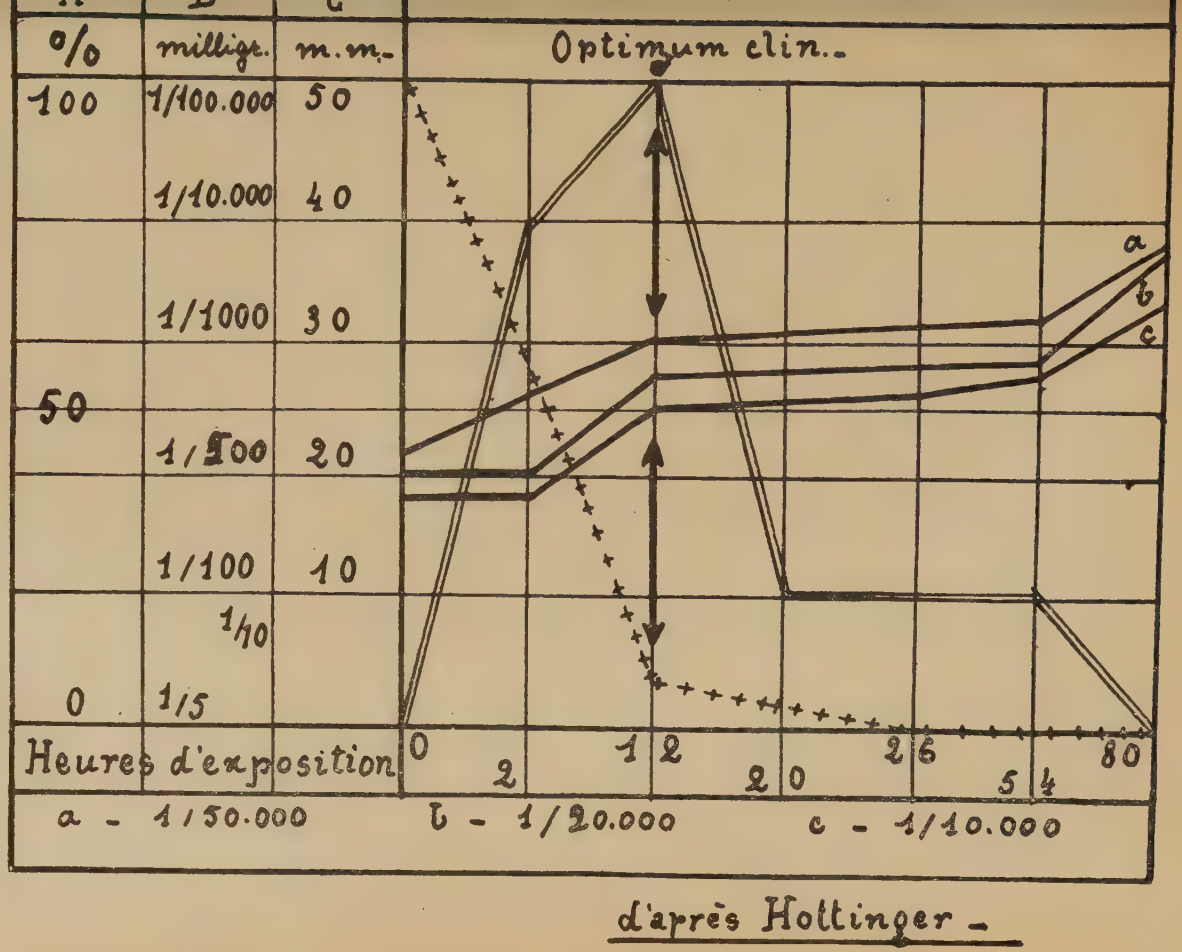


FIG. V

A) — Précipitation par la digitonine en %.
B) — Dose journalière en milligrammes, prophylactique pour le rat.
C) — Transparence spectrale en millimètres.
a, b, c, = longueurs d'onde en Angstrom.

la pathogénie est si complexe et dont les facteurs sont bien souvent discutés.

Aussi l'étude du rachitisme du chien est-elle un pas de plus vers le rachitisme humain, car ses analogies avec celui-ci sont nombreuses.

On y rencontre, en effet, non seulement un rachitisme provoqué, mais on peut voir du rachitisme spontané.

La similitude clinique du rachitisme du chien avec le rachitisme humain dans ses troubles de la croissance, ses déformations osseuses touchant les membres, le thorax et même le crâne, correspond à une analogie dans les chiffres du phosphore et du calcium sanguin. En effet, chez le chien rachitique, on note de 3,7 à 4 milligrammes % de phosphore et environ 11 milligrammes % de calcium, alors que chez le chien normal les chiffres sont de 7 à 8 milligrammes % pour le phosphore et de 11 à 16 milligrammes % pour le calcium.

D'autres parts, on trouvera des images radiographiques analogues, répondant à des lésions osseuses comparables.

L'action sur ce rachitisme soit spontané, soit provoqué de l'ergostérine irradiée est favorable et amène le plus souvent la guérison contrôlable par la clinique, la radio, le laboratoire, (sang et histologie).

A ce sujet, Hottinger donne une série de résultats intéressants dans « Zeitschrifft für Kinderheilkunde » — Band 44 — Heft 3/4.

Nous nous contenterons d'en reproduire les résultats.

Expérience I. — Quatre jeunes chiens d'une même portée, nés au milieu de décembre 1926, sont soumis

depuis l'âge de 6 semaines à un régime de Mellanby ; un d'entre eux présente dès le 5e mois un début de rachitisme, qui au 6e mois prend l'aspect clinique d'un rachitisme tardif évident.

Aux rayons X, on note un aspect diffus de la ligne du cartilage épiphysaire, ainsi qu'une excavation typique de la diaphyse du cubitus et du radius.

Depuis le 20 mai 1927, on donne à cet animal un milligramme d'ergostérine irradiée par jour.

Le 12 juin 1927, on remarque une amélioration et, à la radio on constate une calcification récente, avec un amoindrissement de la largeur des épiphyses, qui tendent à devenir normales.

Le 20 juin 1927, la guérison est constatée et, aux rayons X l'ossification apparaît normale.

L'autopsie, pratiquée après une narcose chloroformique, poussée à dose mortelle, révèle des os normaux d'apparence durs et cassants, qu'une coupe histo-pathologique montre normaux.

Expérience II. — 4 jeunes chiens, d'une même portée, nés le 18 décembre 1926, ont une alimentation variée et présentent tous 4, après 2 mois, un rachitisme spontané sévère.

Le 14 avril 1927, on note :

Nom	Poids en gr.	Taux dans le sérum en milligrammes °/₀					Radiographie
		P	Ca	Mg	K	Na	
Bobbi	8.500	3,8	11,9	2,9	11,5	483	Rachit. en évolution.
Flogg	5.500	3,8	11,3	2,8	7,2	492	Id.
Niggi	7.200	4,2	11,3	2,8	11,5	630	Rachit. en évolution avec tendance à la guérison spontanée.
Fligg.	5.900	3,7	12,0	2,3	6,6	652	Rachit. en évolution.

Du 20 avril au 16 mai, on donne à ces animaux, par jour :

Bobbi : 1/10 de milligramme d'ergostérine irradiée.

Flogg : 1.0 milligramme.

Niggi : »

Fligg : »

Pendant ce traitement, les animaux sont placés à l'abri de toute lumière solaire directe et nourris de la même façon.

Le 16 mai, on note :

Nom	Poids en gr	Taux dans le sérum en milligrammes °/₀					Radiographie
		P	Ca	Mg	K	Na	
Bobbi	9.500	8,2	15,1	1,9	21,4	275	Rachit. en voie de guérison.
Flogg	6.700	7,3	12,7	1,5	11,7	280	Rachit. guéri.
Niggi	8 100	4,4	11,2	2,7	14,3	557	Rachit. évolu de nouveau.
Fligg	7.000	3,7	11,2	2,9	13,6	582	Rachit. en évolution.

Le 27 mai, on tue Bobbi et Niggi à la narcose chloroformique poussée et l'on constate à l'autopsie :

Pour Bobbi : des restes de rachitisme, mais aussi une ossification normale, ainsi qu'une fracture de côte guérie.

Pour Niggi : un rachitisme en évolution.

Des coupes anatomopathologiques montrent :

Pour Bobbi : un rachitisme guéri avec une ossification normale.

Pour Niggi : un rachitisme sévère en évolution.

Du 28 mai au 12 juin, Flogg et Fligg sont mis à une dose quotidienne de 1,0 milligramme d'ergostérine irradiée.

On obtient alors :

pour Flogg: une guérison clinique avec quelques restes de rachitisme ;

pour Fligg: une amélioration clinique nette, l'animal peut de nouveau se tenir debout.

Nom	Taux dans le sérum en milligrammes °/₀					Radiographie
	P	Ca	Mg	K	Na	
Flogg	7,2	11,6	1,9	13,2	275	Ossification normale.
Fligg	5,5	11,3	2,2	14,8	453	Calcification nette et récente.

On tue ces 2 animaux à la narcose chloroformique et, à l'autopsie, on constate :

pour Flogg: un squelette normal avec des os durs et cassants.

pour Fligg: des os encore mous, mais avec une calcification nette et récente des épiphyses .

Le microscope montre :

pour Flogg : une ossification normale.

pour Fligg: une calcification récente et appréciable, ainsi qu'un début de réorganisation de l'ossification.

A la lecture de ces quelques observations, on peut se

rendre compte que dans le rachitisme du chien, l'action de l'ergostérine irradiée, tout en se traduisant par une amélioration clinique, peut, quelques fois, se montrer moins active et n'être pas suffisante, à ces doses minima, pour enrayer le processus rachitique.

Mais, comme l'expérimentation l'a montré, un traitement à dose plus forte ou bien à durée plus prolongée, dans tous les cas, amène une modification clinique et surtout une modification humorale, traduite par une augmentation constante du taux du phosphore et du calcium sanguin, s'opposant à une diminution, parfois considérable (près de la moitié) du taux du sodium sanguin, preuves nettes de l'action de l'ergostérine irradiée sur le métabolisme du P. et du Ca, ainsi que du Na.

CHAPITRE IV

EXPERIMENTATION HUMAINE
(NOURRISSONS, ADOLESCENTS, ADULTES)

D'un intérêt plus immédiat est l'expérimentation sur l'homme.

Celle-ci fut, au début, presque uniquement localisée au nourrisson et ce n'est que, récemment, qu'encouragés par les bons résultats obtenus, les expérimentateurs eurent l'idée d'étendre l'emploi de l'ergostérine irradiée aux adolescents, puis aux adultes.

A) Expérimentation sur le nourrisson

a) *Rachitisme.* — Parmi les affections variées du premier âge une devait attirer immédiatement l'attention des auteurs : ce fut le rachitisme.

Mais, ici, nous sommes loin de la simplicité étiologique du rachitisme expérimental ; en effet, nous nous trouvons, dès l'abord de cette question, en présence d'une multiplicité d'étiologies, parfois définies, souvent mal connues.

Aussi, croyons-nous bon d'exposer en un raccourci à

peine suffisant, les quelques symptômes capitaux, qui composent le « syndrome rachitique », tel que nous l'a appris à connaître notre Maître M. le Professeur Marfan.

Cliniquement, le rachitisme se ramène à 4 éléments primordiaux, qui peuvent coexister d'ailleurs avec une intensité variable pour chacun d'entre eux :

Ce sont des lésions osseuses — à caractère surtout inflammatoire, qui se ramènent le plus souvent à une chondromyélite (Debray). Elles atteignent les cartilages et peuvent se rencontrer aux membres (élargissement des épiphyses, déformation des diaphyses), au thorax (chapelet costal, déformation thoracique) et, dans certains cas, au crâne (déformations craniennes, palatines, implantation et croissance anormales des dents ; craniotabès).

C'est une hypotonie musculaire.

Ce sont des réaction des organes lymphoïdes (rate, ganglions).

C'est enfin une anémie globulaire, parfois assez poussée et particulièrement résistante.

La radiographie, venant à l'appui de la clinique, montrera : des déformations osseuses, surtout nettes au niveau des cartilages épiphysaires avec un flou de la limite ostéochondrale, des retards dans l'ossification, parfois des fractures spontanées sans tendance à la consolidation.

Le laboratoire alors donnera une proportion de phosphore et de calcium insuffisante.

La recherche de l'étiologie sera parfois facile, en cas de tuberculose ou de syphilis, mais, le plus souvent, elle

posera des problèmes complexes, puisque, d'après notre Maître M. le Professeur Marfan, toute infection, toute intoxication suffisamment intense et prolongée peut être à l'origine d'un rachitisme.

Ces quelques données une fois admises, l'expérimentation peut être commencée.

Pour que celle-ci soit particulièrement probante, il importe de laisser l'enfant dans le milieu, où il a vécu jusqu'alors, de façon à ne pas introduire de facteur de guérison autre que le produit en expérimentation et qui pourraient être créés par une modification de son hygiène (logement, vêtement, nourriture et surtout éclairage).

Ceci posé, toute thérapeutique étrangère cessant, il ne restera plus qu'à mettre le nourrisson à l'ergostérine irradiée.

A ce point de vue, les auteurs ont eu recours à divers procédés : ou bien ils se sont servi de produits commercialisés, ou bien ils ont employé de l'ergostérine pure qu'ils ont solubilisée dans différents solvants et qu'ils ont irradiée.

Pour plus de facilité et surtout pour pouvoir compter sur une action plus constante, nous nous sommes servi de l'ergostérine activée suivant le procédé de Windaus et mise dans le commerce sous le nom de *Vigantol* par Merck de Darmstadt, qui, dans tous les cas où nous avons eu à l'employer, s'est montrée d'un usage pratique et d'une activité comparable.

Nombreuses sont d'ailleurs les observations publiées sur l'action de ce produit, surtout en Allemagne et en

Suisse, où l'expérimentation en est faite sur une grande échelle.

Parmi les nombreuses observations que nous avons lues dans les auteurs, nous en avons retenu quelques-unes, qui nous ont semblé particulièrement intéressantes.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

Observation I

Guertrud Prinke. — Cas IV. — A.M.B. Enfant de 10 mois, nourrie au sein pendant 12 semaines, puis lait coupé de moitié pendant 6 mois, qui depuis a été amenée progressivement du lait coupé de moitié au lait pur, sans aucune autre alimentation.

Depuis 8 jours : fièvre, toux, convulsions, mauvais appétit.

Le 11 avril 1927, poids: 6 k. 690; pirquet: 0; température: 39°8. Le développement de l'enfant est demeuré stationnaire. Mauvais état général. Cranio-tabès en évolution. Grande fontanelle: 4×4 de long. Déformation thoracique, thorax mou. Chapelet costal. Epaississement des épiphyses. Cyphose basse 2 dents au maxillaire inférieur. Bronchite spasmodique diffuse. Hyperesthésie au toucher. K O Z = 3,0 *m*A.

Du 12 au 30 avril, on donne à l'enfant, par jour: *10 gouttes d'ergostérine C activée* et aucun traitement antitétanique.

Radio. — Aspect tacheté et flou des travées osseuses.

Ligne épiphysaire mousse.

Les points d'ossification du poignet manquent.

Les métatarsiens, dans leur extrémité proximale, sont mousses.

Le 20 avril, la bronchite diffuse persiste encore. Température : jusqu'à 39°.

Le 21 avril, radio. L'opacité du radius et du cubitus montre une plus grande densification. Tendance nette vers la guérison.

Le 26 avril, K O Z = 3,2 *m*A. La bronchite a disparu. Encore un léger degré de cranio-tabès.

Le 28 avril, radio. Les travées osseuses apparaissent plus nettes. Le point d'ossification cubital devient perceptible. La limite du cartilage des os reste floue, pendant que d'épaisses travées calcaires se montrent à l'extrémité du radius. Le rachitisme est en voie de guérison.

Le 10 mai les os sont durs. K.O.Z = 6,0 *m*A.

Radio: travées osseuses régulières. Zone épiphysaire épaisse encore dentelée.

A la place de l'ancienne ligne épiphysaire s'est glissée par place une deuxième zone de calcification épaisse, mais encore irrégulière.

Le point d'ossification du grand os est apparu.

Le dosage du phosphore dans le sang a donné en milligrammes %:

Le 11 avril: 1,8; le 20 avril: 3,2; le 26 avril: 5,25; le 10 mai: 5,0.

Observation II

Hottinger. — Le 13 mars 1927, Fritz D..., nourrisson de 2 mois, pesant 4.830 grammes et suivi, depuis sa naissance, à la polyclinique.

Il présente depuis 8 semaines un rachitisme net sans aucune tendance à l'amélioration spontanée.

Ce rachitisme récent consiste en:

Cranio-tabès.

Elargissement des épiphyses.

Manque de rigidité des membres inférieurs.

Sueurs.

A la radiographie, on note des lésions rachitiques récentes et légères.

On obtient à l'analyse : P = 3,5 ; Ca = 12,0.

Pendant quatre semaines, cet enfant reçoit *3 milligrammes d'ergostérine irradiée* (de Merck), dans un support de beurre de cacao.

Une amélioration nette est observée avec :

Disparition de la mollesse osseuse;

Consolidation des os du crâne;

Disparition des sueurs.

La radiographie montre une recalcification nette et récente.

Le dosage du phosphore et du calcium donne :

P = 5,8; Ca = 11,8.

Observation III

Hottinger. — Le 22 mars 1927, Taddaüs B..., nourrisson de 3 mois pesant 5.650 grammes, qui présente un rachitisme récent en évolution.

A l'examen on constate :

Une hernie ombilicale;

Un cranio-tabès ;

Un léger épaisissement des épiphyses ;

Des sueurs abondantes;

De l'hypotonie musculaire;

Un chapelet costal;

Un manque de rigidité des membres inférieurs.

A la radio, on trouve un rachitisme récent et net.

Le dosage du phosphore et du calcium du sang donne :

P = 3,7 ; Ca = 11,5.

Pendant cinq semaines l'enfant est mis à *2 milligrammes par jour d'ergostérine irradiée* (de Merck), dans un support de beurre de cacao.

On note alors une amélioration. Tous ses os se sont durcis en même temps et les sueurs ont disparu.

La radiographie montre une recalcification récente.

Le laboratoire donne : P = 6,2; Ca = 11,3.

Observation IV

Hottinger. — Le 23 mars 1927: Anita Sch..., enfant de 4 mois, pesant 6.830 grammes, et suivie à la polyclinique depuis sa naissance.

Depuis 12 semaines un rachitisme s'est installé.

A l'examen, on trouve un rachitisme sévère, en évolution avec exophtalmie.

Cyphose;

Hypertrophie du crâne ;

Elargissement des épiphyses;

Chapelet costal;

Cranio-tabès ;

Manque de rigidité des membres inférieurs.

Sueurs.

Hg b = 60 %.

La radiographie montre un rachitisme en pleine évolution.

On trouve dans le sang : Phosphore = 3,2; calcium = 12,5.

Pendant 5 semaines, l'enfant est mise à *3 milligrammes d'ergostérine irradiée* (de Merck) dans un support de beurre de cacao.

Au bout de 3 semaines, le cranio-tabès n'existe plus et la plupart des os se sont consolidés.

Deux semaines plus tard, les sueurs ont disparu, l'exophtalmie a bien diminuée, l'Hg b = 62 %.

La radiographie montre enfin une recalcification nette et récente.

Dans le sang, on trouve : Phosphore = 5,5; calcium = 12,3.

Observation V

Observation personnelle: Jacques B..., janvier 1928.

Enfant de 7 mois né à terme, nourri au sein, sans antécédents héréditaire et personnel.

Son état général est bon; sa nutrition satisfaisante, marquée par un pannicule adipeux d'épaisseur moyenne et ferme.

Son poids est en ascension régulière.

A l'examen, on constate un rachitisme léger, caractérisé par:

1° Au niveau des membres: un élargissement léger des épiphyses ; une adénopathie discrète avec un ganglion sus-épitrochléen gauche ;

2° Au niveau du thorax: un chapelet costal net; pas de déformation thoracique;

3° Au niveau du crâne pas de déformation cranienne nette; des sutures largement ouvertes; une voûte palatine ogivale; une absence de dent.

La radiographie montre (19 janvier 1928): un élargissement des épiphyses; une limite ostéo-chondrale irrégulière.

L'enfant est alors mis au traitement par l'ergostérine irradiée à raison de *10 gouttes par jour de la solution huileuse à 1%* (Vigantol de Merck), pendant 25 jours.

L'enfant a donc absorbé: 4 milligrammes par jour, 80 milligrammes en tout.

L'action médicamenteuse ne s'est fait sentir par aucune fatigue nette, malgré un court accès fébrile survenu en cours de traitement.

L'enfant a même percé cinq dents: 1 incisive inférieure à 8 mois; 4 autres incisives, qui ont dû être incisées.

Actuellement sa dentition comporte: 4 incisives supérieures ; 1 incisive inférieure droite.

Le seul incident a été une stabilisation du poids pendant la première semaine de Vigantol, stabilisation qui a été à l'origine d'une augmentation régulière et importante.

Le 24 février 1928, l'enfant peut être considéré comme normal.

Ses épiphyses sont normales ; l'adénopathie a disparue. Le chapelet costal s'est atténué; les os du crâne se sont consolidés et les fontanelles sont très diminuées.

A la radiographie, l'ossification apparaît normale; le point

d'ossification péronéen inférieur est apparu; les contours osseux sont nets.

Observation VI

Observation personnelle: Carmen B..., janvier 1928.

Enfant de 3 ans, née à terme, nourrie au sein jusqu'à 14 mois, qui a eu sa première dent à 6 mois et demi et qui a commencé à marcher à 16 mois.

Aucun antécédent héréditaire pathologique, ni personnel.

Grosse fille qui pousse bien, mais qui, depuis qu'elle marche, a vu ses membres inférieurs se déformer progressivement.

A ce sujet consultation et depuis 1 mois l'enfant ne marche plus et est mise au traitement adrénalino-calcique (adrénaline en solution au millième : 3 gouttes, et tricalcine).

Le traitement semble d'ailleurs ne pas avoir donné de gros résultats au point de vue recalcification.

Le 19 janvier 1928, nous examinons l'enfant et nous trouvons un gros rachitisme en évolution, caractérisé cliniquement par :

1° Au niveau des membres, un élargissement considérable des épiphyses;

Une déformation manifeste du squelette avec genu valgum; exagération de la courbure antérieure normale du fémur et du tibia, péroné.

Le membre supérieur est d'ailleurs peu touché.

L'adénopathie manque.

2° Au niveau du thorax, une déformation en entonnoir ; un chapelet costal accentué ;

3° Au niveau du crâne, une déformation cranienne avec front olympien.

Les sutures sont fermées.

Il n'y a ni cranio-tabès ni voûte ogivale.

La dentition est normale.

L'état général est satisfaisant, mais l'enfant ne peut se tenir

debout, fléchissant sur ses jambes (hypotonie musculaire). On ne note pas de sueurs; le foie et la rate sont normaux.

La radiographie confirme le diagnostic et montre un élargissement des épiphyses, une limite chondro-osseuse irrégulière et floue, ainsi que l'existence de travées osseuses peu nettes et peu abondantes.

L'enfant est alors mise au traitement par l'ergostérine irradiée, à raison de *2 granules de 2 milligrammes par jour* (Vigantol de Merck), pendant 25 jours.

L'enfant a donc absorbé: 4 milligrammes d'ergostérine par jour; 100 milligrammes en tout.

Les résultats s'en sont montrés satisfaisants.

Après une fatigue manifeste du début du traitement, une amélioration nette s'est produite et le 20 février la marche était devenue possible et normale.

A l'examen on pouvait constater:

1° Au niveau des membres, une amélioration des déformations osseuses avec un début de redressement des os;

2° Au niveau du thorax, une diminution de la déformation en entonnoir, et surtout une réduction du chapelet costal;

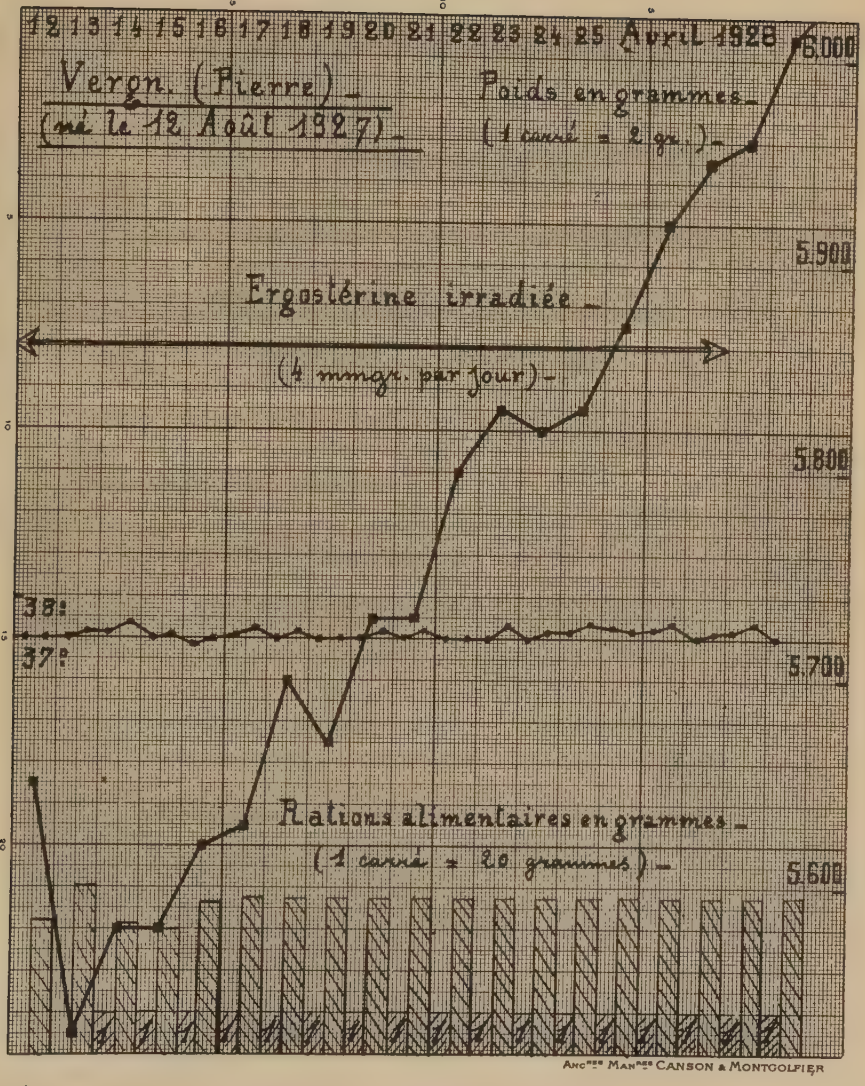
3° Au sommet du crâne une fixation des déformations.

Une radiographie, faite le 24 février 1928, permet de juger du début de ces modifications et montre:

Des épiphyses élargies, mais à contours nets, le cartilage de conjugaison se régularise et paraît mieux indiqué, les travées osseuses sont nettes et plus nombreuses.

L'état général est excellent.

Depuis cette date, aucun nouveau traitement n'a été institué et la guérison clinique peut être estimée acquise, car l'enfant marche actuellement correctement et les déformations osseuses qu'elle présente peuvent être considérées comme du rachitisme fixé.



Se reporte à l'observation enfant Vergnot

Observation VII

Observation personnelle (Service de M. le professeur Marfan. Hospice des Enfants Assistés, Salle Parrot, lit 20).

Vergn... Pierre, enfant de 7 mois, né le 12 août 1927, nourri au lait de vache, qui entre aux Enfants Assistés, venant de Bretonneau, le 10 mars 1928.

A l'examen, on trouve : une taille normale, traduisant que l'enfant a dû naître à terme ; un pannicule adipeux, presque absent, au niveau du ventre, montre une nutrition à peine suffisante ; un poids de 5.650 grammes le 12 mars.

On trouve, de plus, des signes de rachitisme, d'ailleurs assez discrets :

1° Au niveau des membres : bourrelet sus-malléolaire, particulièrement net au niveau du poignet ; hypotonie musculaire ; polyadénie discrète, le ganglion sus-épitrochléen n'est pas perceptible ;

2° Au niveau du thorax : pas de déformation thoracique; chapelet costal net ;

3° Au niveau de l'abdomen: ventre étalé et flasque; hypotonie musculaire; ectopie testiculaire gauche ;

4° Au niveau de la tête : pas de déformation cranienne ; réseau veineux cranien développé ; fontanelles largement ouvertes ; pas de cranio-tabès.

L'examen complet montre, de plus, un cœur, un foie, une rate sans lésion apparente, mais aussi une anémie assez nette avec décoloration des téguments.

Pas de coryza. Wassermann négatif.

On trouve dans le sérum: Phosphore = 5,6 milligrammes %; Calcium = 7,3 milligrammes %.

La radiographie montre : pas de déformation manifeste de la ligne des os ; un épaississement avec élargissement des épiphyses ; une extrémité diaphysaire à limites floues et irrégulières; une zone de décalcification à l'extrémité diaphysaire

En présence de ces signes de rachitisme léger, suivant le

conseil de notre Maître, le Professeur MARFAN, nous mettons l'enfant à l'ergostérine irradiée (Vigantol).

Pendant 17 jours (12 mars au 28 mars), l'enfant reçoit quotidiennement 4 milligrammes (2 granules) d'ergostérine irradiée dans du lait.

En tout, l'enfant a donc reçu 68 milligrammes d'ergostérine.

Au début du traitement, l'enfant a fait une chute de poids qui a été de très courte durée et qui ne s'est traduite cliniquement que par un peu de fatigue.

Rapidement, par contre, l'état général s'est amélioré, l'enfant a paru être plus gai, s'est remué davantage avec plus de forces dans son berceau.

Depuis la fin du traitement, le poids de l'enfant est en ascension constante; le pannicule adipeux s'est épaissi. Au point de vue rachitisme, les lésions se sont très atténuées ou même ont disparu.

1° Au niveau des membres: le bourrelet sus-malléolaire s'est très atténué ; l'hypotonie musculaire a disparu ; la polyadénie a pratiquement disparu;

2° Au niveau du thorax: le chapelet costal est devenu à peine perceptible;

3° Au niveau de l'abdomen: le ventre est plus ferme; les grands droits sont toniques;

4° Au niveau de la tête : les fontanelles se sont rétrécies; le réseau veineux cranien semble moins apparent.

L'analyse du sérum donne des chiffres de phosphore et de calcium supérieurs à ceux de l'analyse précédente : Phosphore = 6,1 milligr. %; Calcium = 12,2 milligr. %.

La radiographie montre : une amélioration de l'épaississement épiphysaire, et surtout une extrémité diaphysaire à contours rectifiés, donnant une impression de netteté et de plus grande régularité de l'image radiographique. Depuis cette radiographie, faite le 27 avril, l'état général du sujet n'a fait que s'améliorer, à tel point, qu'actuellement on peut le considérer comme guéri.

Observ. Vergn...

28 Mars 1928

Observ. Vergn...

24 Avril 1928

b) *Tétanie.* — Comme on peut le remarquer, à la lecture des quelques observations citées et ainsi que cela s'est produit chez tous les sujets mis par nous en expérimentation, le résultat le plus immédiat et le plus constant de l'action de l'ergostérine irradiée est le relèvement du taux phosphoré et calcique du sang.

Cette constatation a amené les auteurs à employer l'ergostérine irradiée dans les cas de tétanie.

Et, là encore, dans cette affection caractérisée classiquement par des accès convulsifs à types épileptique ou éclamptique, une exagération du réflexe temporo-facial (signe de Schwosteck) et un signe particulier (signe de Trousseau), ainsi que, biologiquement, par une hypo-calcémie sanguine, l'ergostérine a eu une action curative nette.

A l'appui de ces dires, nous citerons quelques observations puisées dans les auteurs, auxquelles nous ajouterons une observation personnelle d'un enfant, suivi dans le service de notre Maître, le Professeur Marfan, aux Enfants Assistés, et qui nous a paru particulièrement intéressante.

Observation VIII

Hottinger. — Lucia V..., enfant de 6 mois, pesant 6.700 grammes, le 30 mars 1927.

A l'examen, on trouve un rachitisme sévère en évolution, avec spasmophilie, contemporaine d'une broncho-pneumonie double. Cranio-tabès. Epaisissement des épiphyses. Squelette mou. Sueurs. Chvostek : + ; Peronäus : + ; Trousseau : +.

La radiographie montre un rachitime en évolution.

Le laboratoire donne : Phosphore = 5,8 ; Calcium = 7,2.

On donne à l'enfant pendant 6 semaines 2 milligrammes par jour d'ergostérol (Brit. Dr House) en support d'huile d'olive.

Guérison. — Après 3 semaines, le crâne est complètement solidifié. 2 semaines plus tard, les autres os se consolident à

leur tour. A peine encore quelques sueurs — la pneumonie est guérie.

La radiographie montre une calcification récente et prononcée.

Le laboratoire donne : Phosphore = 6,3; Calcium = 12,2.

Observation IX

Hottinger. — Hugo M..., enfant de 6 mois ½ pesant 3.700 grammes, qui présente, en février-mars 1927, une dyspepsie légère avec un rachitisme récent à caractère progressif et qui, en avril, fait une bronchite aiguë avec tétanie.

A l'examen, on constate un rachitisme du nourrisson avec tétanie : léger cranio-tabès ; chapelet costal ; manque de rigidité des membres inférieurs. Chvostek: +; Peronäus +; K O Z + 2,5 *m*A. Sueurs.

La radiographie montre un rachitisme net en évolution.

Le laboratoire donne: Phosphore = 5,8; Calcium = 6,7.

On met l'enfant à 1 milligramme d'ergostérine irradiée (produit personnel) par jour, ceci pendant 4 semaines.

Guérison complète: le crâne est consolidé en 3 semaines; la tétanie est guérie en 10 jours; les sueurs ont disparu en 2 semaines ; les membres inférieurs sont solides.

La radiographie montre une calcification nette.

Le dosage du Prosphore et du Calcium donne:

Phosphore = 5,3.

Calcium = 11,7.

Observation X

Paul Gyorgy. — Cas 10, 1927. — Abel ♀, 8 mois.

Le 31 janvier, on constate: rachitisme, tétanie (Facial +, Peronaüs +, convulsions à type éclamptique. K O Z = 3,0.

A la radiographie, on trouve un rachitisme en évolution.

Le dosage du Phosphore et du Calcium du sérum donne:

Phosphore = 3,5 milligrammes %.

Calcium: 7,9 mliligrammes %.

A partir de ce jour, l'enfant est mis à l'ergostérine irradiée à raison de 2 milligrammes *pro die*.

Le 28 février, on se trouve en présence d'une guérison clinique : le réflexe facial a disparu et Peronaüs = 0 — K O Z > 5,0.

A la radiographie, on trouve un rachitisme en voie de guérison.

Le dosage donne alors : Phosphore = 5,6 milligrammes %; Calcium = 10,8 milligrammes %.

Observation XI

Paul Gyorgy. — Cas 15, 1927. — Bessler ♂, 8 mois.

Le 3 février, on constate: rachitisme, une tétanie manifeste, un laryngospasme, des convulsions à type éclamptique. K.O.Z. = 2,5.

A la radiographie, on constate un rachitisme en évolution.

Le laboratoire donne : Phosphore = 5,6 milligrammes %; Calcium, 6,6 milligrammes %.

A partir du 5 février, on donne à l'enfant 4 milligrammes d'ergostérine irradiée par jour.

Le 8 mars, la guérison clinique est obtenue. K.O.Z > 5,0; Peronaüs = 0.

A la radiographie, on trouve un rachitisme en voie de guérison.

Le laboratoire donne : Phosphore = 5,0 milligrammes % ; Calcium = 9,9 milligrammes %.

Observation XII

Paul Gyorgy. — Cas, 16, 1927. — Dorsch ♀, 7 mois.

Le 8 février, l'enfant présente un rachitisme sévère, une tétanie, des convulsions à type éclamptique. K.O.Z. = 2,8.

A la radiographie, on trouve un rachitisme en évolution.

Le laboratoire montre : Phosphore = 3,4 milligrammes %; Calciaum = 6,7 milligrammes %.

A partir du 9 février on met l'enfant à 2 milligrammes d'ergostine irradiée par jour.

Le 8 mars, on constate la guérison clinique. K.O.Z > 5,0.

A la radiographie on voit un rachitisme en voie de guérison.

Le laboratoire donne : Phosphore = 5,2 milligrammes % ; Calcium = 10,1 milligrammes %.

Observation XIII

Paul Gyorgy. — Cas 23, 1927. — Berlinghoff ♀, 9 mois.

Le 12 février, on constate un rachitisme très sévère, de la tétanie, un laryngospasme (Fac +; Per. +). K.O.Z. = 3,0.

La radiographie montre un rachitisme en évolution.

Le laboratoire donne : Phosphore = 2,7 milligrammes % ; Calcium = 6,9 milligrammes %.

A partir du 14 février, l'enfant est mis à 4 milligrammes par jour d'ergostérine irradiée.

Le 10 mars, on note la guérison clinique (Fac. 0; Per. 0). K.O.Z. > 5,0.

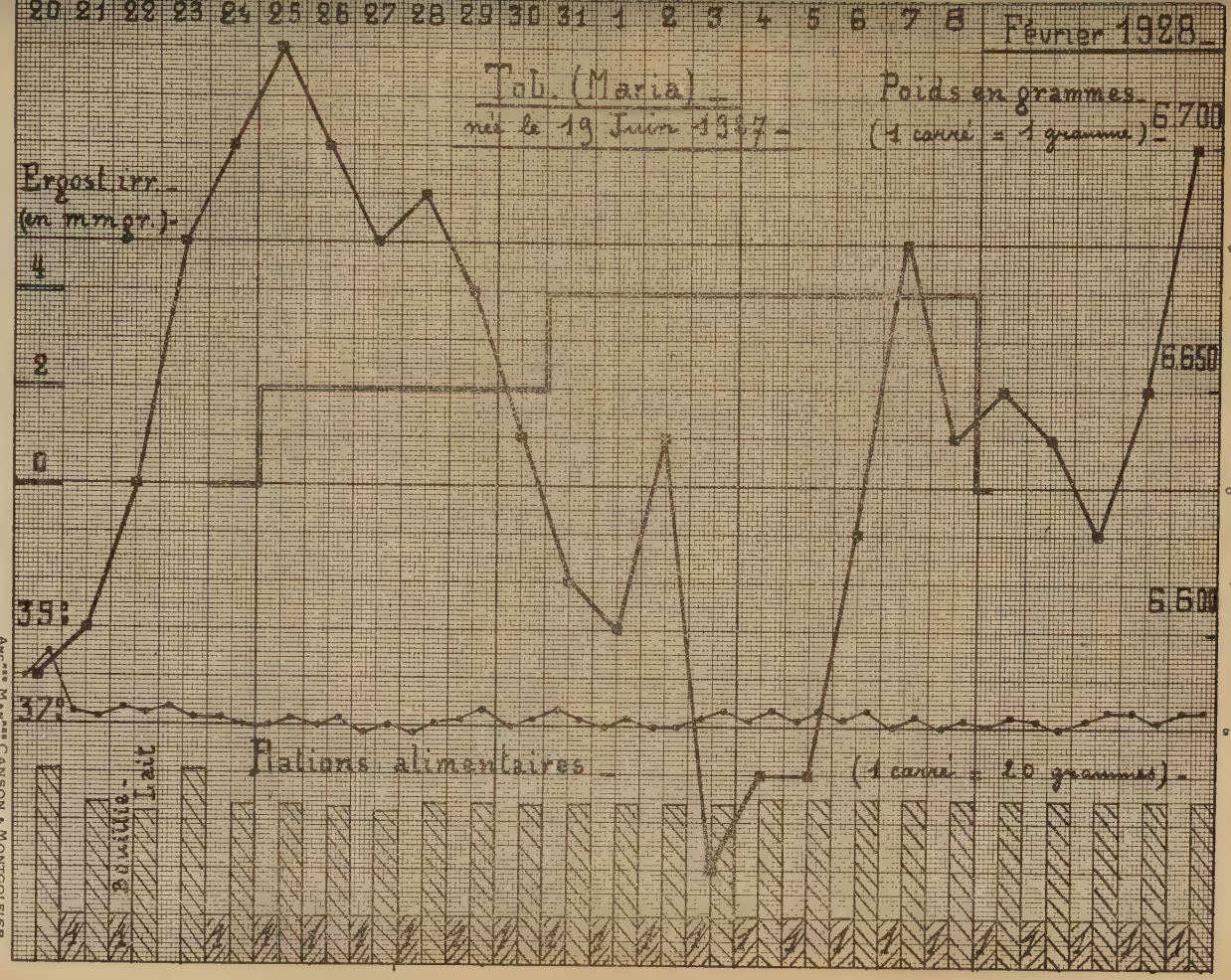
A la radiographie, on constate un rachitisme en voie de guérison.

Le laboratoire donne: Phosphore = 5,4 milligrammes % ; Calcium : 10,2 milligrammes %.

Observation XIV

Observation personnelle (Service du Professeur Marfan), Hospice des Enfants Assistés. — Salle Parrot, lit n° 11.

Maria Tob..., enfant de 7 mois, née le 19 juin 1927, nourrie au lait de vache (5 biberons de 135 grammes de lait pur) et à la bouillie (une bouillie de crème de riz).


20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8
Février 1928
Tab. (Maria)
né le 19 Juin 1927
Poids en grammes
(1 carré = 1 gramme)
6.700
6.650
6.600
Ergostérr.
(en m.m.gr.)
4
2
0
39°
37°
Rations alimentaires
(1 carré = 20 grammes)
Lait
Bouillie
Anc.nes Mses CANSON & MONTGOLFIER

Obs. XIV

Son état général est bon ; son poids en ascension régulière de 20 grammes par jour environ.

Le 25 janvier 1927, elle pèse 6.720 grammes.

A l'examen, on trouve un pannicule adipeux de dimension moyenne, des signes de rachitisme, des signes de tétanie, avec laryngo-spasme.

Signes de rachitisme:

1° Au niveau des membres : hypotonie musculaire manifeste ; bourrelet sus-malléolaire ; élargissement des épiphyses aux membres supérieurs et inférieurs; pas de déformation apparente des diaphyses.

2° Au niveau du thorax: chapelet costal net; pas de déformation thoracique;

3° Au niveau de la tête : pas de déformation cranienne nette ; fontanelles élargies ; cranio-tabès, plaque de ramollissement au niveau de l'écaille occipitale, plus marquée à droite ; voûte palatine légèrement ogivale.

Ces quelques symptômes s'accompagnant d'une adénopathie discrète, sans ganglion sus-épitrochléen; pas de sueurs; signes de tétanie.

Pas de convulsion, mais signe de Trousseau (+++) et Chvostek (+).

Laryngo-spasme.

L'examen complet de l'enfant montre :

Un cœur normal ; un foie normal ; une rate non palpable.

Aux poumons, on note quelques râles ronflants.

Examens cliniques : Cuti-réaction (—); Wassermann (—); Hecht (—).

Laboratoire. — Dosage du Phosphore et du Calcium dans le sérum, montre : Phosphore, 14,1 milligrammes %; Calcium, 7,0 milligrammes %.

Radiographie faite le 25 janvier montre au niveau des épiphyses un élargissement net, avec une limite ostéo-chondrale floue et irrégulière.

Les trabécules osseux sont à peine indiqués.

Aucune déformation dans le sens de la longueur.

En présence de ces symptômes, nous mettons, suivant le

conseil de notre Maître, M. le professeur Marfan, l'enfant au Vigantol.

Du 25 au 30 janvier, il reçoit par jour, mélangé à un de ses biberons, 10 gouttes de la solution à 1% de Merck.

Puis, du 31 janvier au 8 février, 20 gouttes de la même solution.

Ce qui donne, par jour, du 25 au 30 (6 jours): 2 milligrammes d'ergostérine; du 31 janvier au 8 février (9 jours): 4 milligrammes d'ergostérine. En tout 48 milligrammes d'ergostérine irradiée.

Le résultat clinique s'est traduit par une guérison assez rapide, le cranio-tabès a disparu au bout de 12 jours de traitement, ainsi que les signes de tétanie (Trousseau 0, Chvostek 0); le laryngo-spasme a disparu au cours de la première semaine et ne s'est jamais reproduit depuis.

Après 15 jours de traitement continu, l'examen complet de l'enfant montre :

Signes de rachitisme: 1° Au niveau des membres: disparition de l'hypotonie musculaire; diminution du bourrelet sus-malléolaire; épiphyses élargies;

2° Au niveau du thorax: disparition presque complète du chapelet costal;

3° Au niveau de la tête : consolidation complète du cranio-tabès; fontanelles normales; voûte palatine inchangée.

L'adénopathie a disparu.

Signes de tétanie: complètement disparus.

Laboratoire. — Le dosage du phosphore et du calcium dans le sérum montre: Phosphore = 17,2 milligrammes %; calcium = 8,0 milligrammes %.

Le *p*H des selles, non modifié par le traitement, s'est maintenu entre 6 et 7 (méthode colorimétrique).

Radiographie: faite le 22 février (14 jours après l'arrêt du traitement), montre des épiphyses encore élargies, mais à contours nets et, au niveau de la ligne ostéochondrale, régularisée et nettement indiquée, une zone de calcification manifeste (ligne de calcification).

Depuis cette époque, l'enfant demeurée dans le service et

Obs. XIV

25 Janvier 1928

Obs. XIV

22 Février 1928

surveillée, n'a plus jamais présenté de signe de tétanie, même fruste, et a vu ses signes de rachitisme disparaître progressivement.

Actuellement on peut la considérer comme guérie.

B) Expérimentation sur l'Adolescent et l'Adulte.

Rachitisme tardif. — L'action de l'ergostérine irradiée si active dans le traitement du rachitisme précoce, soit simple, soit compliqué de cranio-tabès, de tétanie ou de laryngospasme, va se heurter, dans le rachitisme tardif, à un complexe pathologique, formé d'éléments évolutifs, sur un fond de lésions plus ou moins fixées, dont la résistance aux agents thérapeutiques est souvent très grande. Aussi le traitement sera-t-il le plus souvent très prolongé et nécessitera-t-il des doses assez fortes.

Une observation a plus particulièrement retenu notre attention par son étude approfondie du malade suivi, par ses résultats et surtout par l'impression de la difficulté réelle du problème qu'elle présente.

Observation XV

Hottinger. — Rachitisme tardif. — Jakob R..., 25 ans, coupeur d'étiquettes.

Anamnèse. — Parents jusque là bien portants. 4 sœurs en bonne santé. Sa mère, qui est âgée de 47 ans, est, dans ces dix dernières années, devenue nettement plus petite et présente des douleurs à la marche (mal de reins): elle paraît plus âgée.

Ses parents habitent Kehl (Bade). Le jeune homme, envoyé à l'âge de 11 ans à Bâle, y a toujours vécu.

Antécédents personnels. — Poids de naissance: 4.000 grammes environ. Nourri au sein un an. Première dent à 8 mois. Marche à 1 an. Aucune convulsion. Aucun trouble digestif. Rougeole à 7 ans. Changement de dentition entre 8 et 10 ans.

La maladie actuelle commence au moment de son entrée à l'école : le sujet, ainsi qu'il l'a bien remarqué, depuis l'âge de 6 ans reste en retard pour sa croissance. Il reste 1 an à l'école, mais, pendant tout ce temps, il demeure d'une demi-tête plus petit que le plus petit enfant de la classe. A 8 ans et demi: phlyctènes. A 11 ans, il est le plus débile et le plus maigre de ses semblables à Bade.

A 15 ans, il est apprenti. A 18 ans, il est coupeur d'étiquettes (aide-ouvrier).

A 20 ans surviennent des secousses nerveuses dans les genoux et des crampes dans le haut de la cuisse, en montant les escaliers, le tout sans grande douleur. Très grande fatigue générale. Ces symptômes s'améliorent par le repos au lit et l'abstention de tout effort (aussi redoute-t-il de traverser la rue). Six mois plus tard, des tremblements, plus forts se produisent dans les deux jambes. Comme le sujet savait être le plus délicat et le plus petit de ses contemporains et croyait avoir des os mous, il se laissa persuader par un de ses amis, qui lui conseilla un mélange de carbonate de soude et de carbonate de lithine.

Après 8 jours de ce traitement, à raison de 2 à 3 cuillerées à café par jour, survinrent des accès convulsifs dans les cuisses, dans le ventre et au diaphragme, associés à un violent besoin de respirer et à des spasmes de la glotte.

Le sujet incrimine de ces accidents la médication et suspend celle-ci : les convulsions cessent; il peut alors marcher et il se trouve mieux.

A 22 ans, il tombe de bicyclette; il est ramené à la maison, parce qu'il est totalement raide.

A partir de ce moment, d'après les dires de son médecin, surviennent des spasmes aux deux extrémités inférieures et au niveau des muscles respiratoires; les mains gardent l'attitude de mains d'accoucheur. Cet état convulsif dure, plus ou moins accentué, deux jours.

Après cet accident, il présente une violente douleur au niveau de la hanche gauche; il est envoyé à la clinique chirurgicale pour coxalgie traumatique.

Pour l'histoire de cette affection, ce qui suit présente une grande valeur:

Le sujet s'est rappelé avoir ressenti une demi-année auparavant, des douleurs diverses dans l'articulation du genou droit, dans les deux hanches, puis de nouveau dans les régions de l'épaule et du coude.

A ce moment, le sujet, qui est petit et pâle, ne pèse que 41 kilogrammes. La jambe gauche, dans la rotation de la hanche, se meut bien dans les mouvements actifs et passifs, malgré que cette rotation soit douloureuse.

Aucune douleur à la pression au niveau de l'aiselle, mais par contre on note un point douloureux net à la pression du trochanter.

Wassermann négatif. Aucune température. Les radiographies du bassin montrent une ostéoporose sévère.

Sous l'influence d'un traitement phospho-calcique, associé au repos au lit, on note une amélioration évidente : le poids du sujet est alors de 45 kilogrammes.

Après son traitement à la clinique, le sujet va à la campagne dans une maison de convalescence.

Là-bas survient une douleur dentaire avec gonflement des joues et fièvre. Avec le début de la fièvre réapparaît une très forte contracture, généralisée à tous les muscles du corps ; les mains reprennent l'attitude de mains d'accoucheur.

Les contractures, d'intensité croissante, amenant une difficulté à respirer, persistent trois jours et demi.

En décembre 1926, le sujet souffre d'une grippe, avec coryza et toux. Sa température oscille entre 38° et 39°.

Le deuxième jour de sa maladie survient une attaque convulsive de même nature que les précédentes, qui dure avec des interruptions de 6 heures à 10 heures quatre jours.

Depuis le sujet est toujours fatigué.

Il présente fréquemment et spontanément des soubresauts dans les cuisses, avec des douleurs durables dans le dos et de vagues douleurs au niveau du bassin et des hanches.

Depuis six mois il doit boiter fortement avec sa jambe droite.

Il ne peut alors monter les escaliers qu'en s'appuyant des deux mains sur la rampe. Il ne peut travailler qu'assis. Il a dû donner sa bicyclette. Il ne peut plus faire aucune marche à pied, sans avoir des crampes dans les deux jambes. Il a conservé son appétit ; sa digestion est bonne. La puberté est survenue avec sa quinzième année.

Etat actuel (3 janvier 1927). — Nous sommes en présence d'un jeune homme très maigre, à musculature peu développée, à thorax relativement étroit, à buste développé. Hauteur: 151 centimètres. Tour de poitrine: 75/83. Abdomen: 74 centimètres. Hauteur du nombril : 91 centimètres. Longueur des deux bras étendus: 73 centimètres. Distance épine iliaque à malléole: à droite, 97 centimètres; à gauche, 101 centimètres. Poids: 43 kilogs. Scoliose prononcée à convexité droite. Genu valgum accentué à droite. Genu varum à gauche. Gonflement typique des épiphyses au niveau des malléoles, du poignet, des doigts et des orteils. Déformation des doigts en baguettes de tambour. Dermographisme.

Mauvaise dentition: à la mâchoire supérieure on note : 2 chicots d'incisives cariées; 2 canines, 4 praemolaires cariées. A la mâchoire inférieure on remarque : 1 incisive. 2 canines, 4 praémolaires très cariées et 1 première molaire gauche. Langue, bouche, voile du palais normaux. Réflexe buccal positif. Cœur, poumons normaux. Abdomen, rate, foie, surrénales, prostate, normaux. Signes génitaux secondaires normaux. Anus, organes génitaux normaux.

Réflexes: Trousseau: positif; Chvostek: positif. Peronaüs: très positif; les autres réflexes sont normaux; les os du bassin ne sont pas sensibles à la pression.

Le trochanter droit est difficilement palpable et se trouve à 2 centimètres ½ à 3 centimètres plus haut que le gauche.

L'abduction de la jambe droite est limitée et légèrement douloureuse. La mensuration faite entre l'épine iliaque antéro-supérieure et le trochanter, montre un raccourcissement de la jambe droite de 3 centimètres environ.

On arrive à sentir la tête fémorale droite ; toutefois le

bassin, en lui-même, paraît être asymétrique. Les extrémités ne sont pas sensibles à la pression. Le tibia des deux côtés présente une sensibilité manifeste à la flexion.

Analyse du sang : Hémoglobine: 82 %; globules rouges: 6,3 millions; globules blancs: 9,5 millions; lymphocytes: 26%; formes de transition: 3%; basophyles:1%; éosinophyles: 2%; globules à noyaux: 30%; globules à noyaux segmentés en forme de bâtons: 38 %. Wassermann négatif.

Analyse du sérum : Phosphore = 6,0 ; Calcium = 7,3 ; Mg = 2,57 ; K = 19,3 ; Na = 407.

Radiographie : La colonne vertébrale montre une scoliose à convexité droite, intéressant la colonne dorsale. Le bassin est en forme de cœur de cartes. La tête du fémur droit pénètre profondément à l'intérieur du bassin, donnant l'impression d'une fracture du bassin. On ne trouve ni ligne de fracture, ni cal, mais une ostéoporose nette.

Radiographie de la main : on voit un épaisissement de l'extrémité épiphysaire du radius et du cubitus; une ostéoporose nette; une ligne épiphysaire largement ouverte. Elargissement de l'extrémité distale de la diaphyse. La ligne épiphysaire basale de toutes les phalanges est encore largement ouverte, sans limite nette, ainsi que la ligne épiphysaire distale des métacarpiens et basale du premier métacarpe. Aucune image d'ossification corticale.

Diagnostic: Rachitisme tardif invétéré avec secondairement nanisme rachitique, hypoplasie généralisée et tétanie.

Evolution: L'état du sujet, en janvier et en février, reste sensiblement le même.

De milieu mars à fin avril, on donne 5 milligrammes d'ergostérine irradiée par jour.

Déjà, la cinquième semaine, il se trouve nettement mieux, peut marcher de nouveau, est désormais moins fatigué.

10 mai: Il peut garder tout le jour pendant son travail la position debout. Il se promène comme il veut, monte les escaliers sans fatigue, a même repris la bicyclette n'ayant plus de douleurs.

A l'examen on trouve les modifications suivantes: poids,

45 kilogr.; hauteur, 152,5 centimètres; tour de poitrine, 79/87; hauteur du nombril, 91; abdomen, 77 centimètres.

Chvostek: négatif. Trousseau: négatif. Peronaüs: positif à droite et douteux à gauche.

Au niveau de la jambe: le plus grand effort ne donne plus désormais de douleur, même à la flexion.

La radiographie de la main montre toujours la ligne épiphysaire du radius et du cubitus très ouverte, mais l'écartement en est beaucoup plus faible. L'opacification du squelette est considérable; il n'y a plus d'ostéoporose. Les phalanges, les métacarpiens et le métacarpe montrent une ossification corticale nette quoique encore faible. Les lignes épiphysaires des métacarpes sont fermées récemment.

Analyse du sérum : Phosphore = 5,7 ; Calcium = 7,6 ; Mg = 1,85 ; K = 17,8 ; Na = 420.

8 juin : Le sujet se trouve toujours très bien; il fait tous les deux jours dans le Jura une tournée; il vit normalement. Sa taille n'a subi aucune nouvelle modification; la radiographie ne montre aucun changement. Peronaüs toujours positif.

Analyse du sérum: Phosphore = 5,4 ; Calcium = 7,5 ; Mg = 1,6 ; K = 18,2 ; Na = 385.

2) *Ostéomalacie.* — Les résultats si intéressants obtenus dans le traitement du rachitisme tardif, plus particulièrement l'action favorable de l'ergostérine irradiée sur le taux du calcium sanguin, devait amener, logiquement, les expérimentateurs à essayer ce produit dans le traitement de l'ostéomalacie, maladie à pathogénie peu connue, mais dont les douleurs, les accidents à type spasmodique, ainsi que les déformations amenées par une malléabilité particulière du tissus osseux, peuvent faire penser à un trouble du métabolisme calcique.

Les résultats, d'ailleurs, se montrèrent favorables.

Nous citerons quelques observations, qui mettent en évidence la résistance de cette affection, souvent récidivante, à la thérapeutique et sa modification heureuse par les produits irradiés.

Observation XVI

Hottinger. — Cas 2. — Une jeune femme de 35 ans se plaint depuis deux ans de maux de reins et de douleurs dans les deux jambes.

Au début de 1927 une aggravation manifeste de son état se produit : les douleurs deviennent plus violentes, les cuisses commencent à fléchir et la femme ne peut désormais plus marcher. Comme seul symptôme typique, on trouve une douleur nette à la flexion des deux tibias.

On traite la femme aux ultra-violets et au lait irradié (Ravix), ce qui amène une amélioration nette ; la malade, délivrée de ses douleurs, peut reprendre son travail.

Seule l'analyse du sang, révélant un taux calcique inférieur à la normale, s'oppose à ce que l'on puisse parler de guérison de l'ostéomalacie.

Deux mois après, une récidive se produit avec douleurs osseuses, spasmes, douleurs à la flexion des cuisses.

On donne alors 3 milligrammes d'ergostérine irradiée par jour. Trois semaines après, les douleurs disparaissent. Cinq semaines après, les cuisses ne sont plus sensibles à la pression et ne donnent plus de douleur à la flexion. Le sujet est totalement amélioré.

Observation XVII

Hottinger. — Cas 3. — Femme qui, à 29 ans, après une polyomyélite, a présenté une paralysie flasque de sa jambe gauche et qui depuis l'âge de 37 ans souffre d'une ostéomalacie en évolution. Bains de sel et massage n'ont amené qu'une amélioration de courte durée.

Des fractures spontanées de côtes, du cubitus et du péroné viennent compliquer le tableau clinique.

Après une durée de 7 années, une ovariotomie n'amène aucun résultat; la femme reste enchaînée sur son lit, sans aucun changement.

La huitième année de sa maladie, l'hiver, on tente un traitement au lait irradié (Ravix) qui, après cinq semaines, donne de si bons résultats qu'après arrêt du traitement au lait irradié, on met la femme à l'ergostérine irradiée, à la dose de 5 milligrammes par jour.

En quelques semaines, la femme, dont les muscles et les os sont remis en état, peut à nouveau se tenir debout, marcher avec des béquilles et s'occuper du ménage.

Observation XVIII

Hottinger. — Cas 4. — L'ostéomalacie survient chez ce sujet à 40 ans; mais depuis déjà de longues années, cette femme s'est plainte de maux au niveau du dos et de douleurs de reins. Son état s'est empiré peu à peu ; la marche est devenue pénible en cinq ans ; cinq années plus tard la malade était obligée de tenir le lit.

Accompagnant de fortes douleurs osseuses au niveau du dos, des reins et du bassin, surviennent des crampes et des paralysies spasmodiques au niveau des deux jambes. On note une perte de la sensibilité. Une cure de bains de sel aggrave le mal. Ce n'est seulement depuis douze ans que cette ostéomalacie s'est compliquée de complications à type spasmodique. Une thérapeutique phosphorée, jointe à un traitement plus prolongé à l'adrénaline, ne donne aucun résultat.

Le 2 décembre 1926, un traitement par le lait irradié (Ravix) amène en quelques semaines une amélioration manifeste.

Mais survient une décompensation d'une vieille lésion cardiaque et l'ostéomalacie récidive; la malade étant obligatoirement au régime lacté pendant un mois.

Depuis, l'affection osseuse, traitée par le Ravix, s'améliore, les spasmes disparaissent et les membres antérieurement complètement raides, deviennent mobilisables.

En mars 1927, la femme est mise à l'ergostérine irradiée, à raison de 4 milligrammes par jour.

En cinq semaines, la guérison survient, vérifiée par la clinique et le laboratoire.

Cette femme, depuis si longtemps confinée au lit, peut désormais marcher.

3) *Fractures.* — Plus récemment, encouragés par les résultats obtenus sur la calcification osseuse par l'ergostérine irradiée, les expérimentateurs ont étendu l'indication thérapeutique au traitement des fractures.

Cette expérimentation, jusqu'ici, a surtout été limitée au laboratoire.

Nous-mêmes, encouragé par la lecture des résultats obtenus, avons essayé ce médicament dans le service du docteur Sénéchal, dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne.

Observation XIX

Observation personnelle. — Service du Docteur Sénéchal (Maison départementale de Nanterre).

Rod..., Georgette (lit 15). — Il s'agit d'un nouveau-né dont la mère a accouché dans le service, le 30 mars 1928.

L'accouchement a été laborieux et l'enfant, qui s'était présenté par le siège, est née cyanotique, quoique non étonnée. Elle a toutefois crié dès sa naissance et n'a donc pas eu besoin d'être ranimée.

Son poids était de 2.590 grammes, son placenta de 420 grammes.

Au premier examen, on est frappé par une déformation très accentuée de ses deux membres inférieurs, nettement atrophiés. Ceux-ci sont, d'autre part, mobilisables, soit spontanément, soit passivement, mais on est frappé d'une limitation bilatérale de l'extension, qui, à la main, donne l'impression d'être entravée par une contracture.

Le membre gauche est plus court que le membre droit, la

diminution de longueur se faisant au niveau de la cuisse. Là, en effet, on trouve une mobilisation anormale, qui met sur la voie d'une fracture du fémur, dans le tiers supérieur de sa diaphyse.

L'examen complet de ce nouveau-né va nous révéler d'autres déformations.

Au niveau de son sacrum, on est frappé, en arrière, par l'existence d'une dépression, existant entre les deux ailes iliaques et se traduisant à l'examen superficiel par deux fossettes profondes et symétriques par rapport à la ligne médiane. La recherche systématique des signes de syphilis n'apporte aucune précision nouvelle : pas de syphilis cutanée, ni muqueuse; pas de déformation cranienne; pas de réseau veineux apparent; aucune malformation cardiaque; foie et rate normaux.

Le Wassermann n'a pu être fait, car l'enfant débile, prenant mal le sein, n'aurait pu supporter une prise de sang.

Dans ses antécédents, on trouve peu de précisions : ses parents semblent bien portants, seul on remarque un grand-père maternel mort d'une paralysie, assez jeune.

Sa mère est une secondipare âgée de 35 ans, qui a déjà présenté une fausse-couche de 1 à 2 mois.

La radiographie pratiquée dans le service a montré :

Une luxation de la colonne vertébrale sur le bassin, luxation antérieure;

Une atrophie du sacrum, avec absence de coccyx;

Un raccourcissement sans déformation des deux membres inférieurs;

Une fracture nette non guérie du fémur gauche.

En présence de ces symptômes, un traitement spécifique s'imposait: nous fîmes faire des frictions mercurielles. Puis, la femme, partant du service après ses 9 jours réglementaires de repos, nous donnâmes à l'enfant de l'ergostérine irradiée à la dose de 4 milligrammes par jour, pendant 15 jours.

Ce traitement, au début, la fatigua un peu, mais elle ne tarda pas à reprendre le dessus et augmenta de poids.

Les résultats, au point de vue fracture furent favorables et

le quinzième jour, la fracture, maintenue par une attelle à la tarlatane, pouvait être considérée comme consolidée.

Depuis, nous avons perdu l'enfant complètement de vue, sa mère, devant notre avis peu encourageant, donné sur l'amélioration des malformations et sur l'avenir de cette enfant, ayant perdu confiance et étant allé voir d'autres confrères.

4) *Applications dentaires.* — Nous citerons enfin, afin d'être le plus complet possible, l'extension de l'emploi de l'ergostérine irradiée à des affectations dentaires, principalement aux décalcifications si fréquentes dans les infections générales et au cours de la grossesse, son extension possible dans le traitement de la carie dentaire. Mais les travaux, trop récents, ne nous ont pas permis de nous faire une opinion sur ce sujet.

CHAPITRE VI

HYPOTHESE SUR LE DEVELOPPEMENT DE L'ACTION ANTIRACHITIQUE DANS L'ERGOSTERINE IRRADIEE

Au cours de l'étude de l'ergostérine irradiée, que la plupart des auteurs présente comme la vitamine D antirachitique, plusieurs faits ont attiré notre attention.

Ce qui nous a frappé, tout d'abord, c'est l'origine de cette vitamine D, qui, si elle se rencontre dans des produits, issus de la matière vivante, tels que végétaux (ergots de seigle, moisissures, algues, levures, champignons, farines de céréales) et animaux (huile de foie de morue, lait, œufs), peut aussi être tirée de cholestérines, dans lesquelles on peut dire que les manipulations physico-chimiques ont tué tout principe vivant.

La constatation de cette origine, bien différente de celle des autres vitamines, dont la fragilité aux agents physico-chimiques est si grande, jointe à celle de propriétés elles aussi peu comparables, telles que naissance de l'activité sous l'influence des rayons ultra-violets et surtout résistance à la chaleur, nous a fait penser que, peut-être il ne s'agissait pas d'une vitamine, mais, bien plutôt, d'une nouvelle propriété biologique, amenée par une modification de l'équilibre moléculaire.

Ce qui nous a encouragé dans cette manière de voir, c'est le fait que des corps inertes, appartenant à la chimie minérale, tels que : le manganèse, le magnésium, le fer, le calcium et surtout Mg Cl_2, spécialement étudié par E. Rousseau, montrent une activabilité, qui présente une analogie manifeste dans sa naissance, son évolution sous l'influence des rayons ultra-violets, à celles de l'ergostérine irradiée, toute valeur d'activité mise à part.

Aussi, croyons-nous pouvoir, non pas affirmer : ce qui serait impossible, mais émettre l'hypothèse qu'il ne s'agit pas là d'action vivante, mais plutôt d'action d'ordre physico-chimique.

Le mot de catalyse ne satisfait point notre esprit, car il implique une constance d'action, une égalité de résultats, et, surtout, une non transformation de l'élément catalytique bien difficile à admettre dans la complexité biologique.

De plus, des analyses pratiquées dans les selles ont permis de remarquer que l'élimination de l'ergostérine n'était pas immédiate, mais retardée et surtout incomplète (Beumer).

Le mot de résonnance photo-chimique, tout en étant loin de nous satisfaire, nous plait davantage comme ramenant le phénomène dans le domaine physico-chimique.

De plus, le mot résonnance, amenant l'idée de vibration, répond mieux à l'idée que nous nous faisons de l'étiologie de l'activabilité.

A notre avis, le phénomène en cause, dans sa naissance, sous l'influence des rayons ultra-violets, dans son

évolution, passant par un maximum, qui, une fois dépassé, tombe rapidement à un palier, puis s'annule, évoque l'image bien connue de la charge et de la décharge spontanée d'un condensateur.

Lorsque, en effet, par un procédé quelconque, l'on charge un condensateur : la charge croît, passe par un maximum, correspondant à la capacité de l'appareil, puis, si la charge augmente, le diélectrique est percé : une décharge brusque survient, décharge oscillante. Si les choses restent en état et que le diélectrique demeure percé, le condensateur ne peut prendre de nouvelle charge.

Cette modification de l'électricité statique en électricité dynamique amène la notion d'énergie potentielle.

C'est cette notion là qui nous satisfait le mieux, car elle n'implique pas nécessairement une modification chimique du corps, mais seulement une perturbation de son équilibre électro-statique.

En résumé, nous pensons, qu'il s'agit seulement de modifications dans le groupement des ions électriques, gravitant autour du noyau inchangé de la molécule, et que cette modification entraîne une accumulation d'énergie potentielle, dont la décharge amènerait une modification humorale, traduisant le pouvoir antirachitique du corps irradié.

CONCLUSIONS

CHAPITRE PREMIER

CONCLUSIONS THEORIQUES

L'exposé de l'étude de l'esgostérine irradiée, une fois terminé, illustré et précisé par quelques observations, tant expérimentales que cliniques, il importe d'en tirer des conclusions.

Au point de vue théorique, plusieurs notions peuvent être mises en évidence, ce sont :

1) l'existence d'un ergostérol, isomère de la cholestérine qui, sous l'influence des rayons ultra-violets, acquiert une propriété nouvelle : un pouvoir antirachitique.

2) le lien qui unit l'activabilité de ce produit à sa non saturation (3 doubles liaisons oxydables).

3) le rapport, qui existe entre l'apparition de la propriété antirachitique et des modifications physiques (spectre d'absorption) et chimiques (non précipitation du produit actif par la digitonine).

4) la variation de l'activité antirachitique sous l'action

de l'irradiation ultra-violette, qui peut se traduire par une courbe d'origine O, passant par un maximum, véritable optimum clinique, correspondant à 12 heures environ d'irradiation, et tendant à s'annuler assez rapidement si l'arradiation se prolonge ; le produit demeure alors inactivable et ce n'est qu'après des irradiations extrêmement prolongées que l'on peut obtenir un léger relèvement de la courbe d'activité, ce qui serait explicable par une modification intime de la substance.

5) la résistence de l'activité antirachitique à la chaleur, sa destruction assez rapide par l'air atmosphérique, sa bonne conservation à l'abri de l'air et de la lumière, pendant des temps assez longs (6 mois).

6) l'action thérapeutique manifeste de l'ergostérine irradiée tant prophylactique que curative.

CHAPITRE II

CONCLUSIONS CLINIQUES

---

a) *générales.*

L'action thérapeutique de l'ergostérine irradiée, quelle que soit l'affection en cause, se traduit par un certain nombre d'effets cliniques.

Parmi ceux-ci, les uns constituent de véritables test : ce sont ceux donnés par le laboratoire et la radiographie, les autres sont des modifications de symptômes cliniques et de ce fait sont plus sujets à l'interprétation.

Le laboratoire montre, en effet, un relèvement constant, de valeur variable du taux dans le sérum sanguin, du phosphore et du calcium, l'action sur le taux du sodium s'opérant au contraire en sens inverse et étant moins constante.

La radiographie de son côté, prouve une tendance constante vers une recalcification, qui modifie moins l'aspect général de l'os qu'elle ne l'opacifie dans sa transparence radiographique, donnant souvent l'image du liseré de récalcification.

Cliniquement, l'action médicamenteuse se traduit, au

début, assez souvent par un peu de fatigue et par une chute de la courbe de poids, survenant dès les premiers jours — ces symptômes sont d'ailleurs fugaces et ne doivent pas faire suspendre le traitement.

Celui-ci ne tarde pas du reste à se traduire par un relèvement de l'état général, surtout net chez le nourrisson.

L'action sur la température du sujet est nulle, mais par contre, on peut noter une action favorable sur le système lymphoïde, plus particulièrement sur les ganglions.

b) *particulières.*

Dans le rachitisme : l'action prophylactique est moins nette que l'action curative.

Parmi les symptômes du rachitisme, l'hypotonie musculaire et les sueurs sont les symptômes qui disparaissent les premiers.

Les déformations osseuses se montrent plus résistantes et les modifications sont maxima au niveau des épiphyses fertiles.

Le cranio-tabès disparaît entre 12 à 20 jours de traitement sans laisser de trace.

L'adénopathie persiste souvent plus longtemps, quoique le plus souvent améliorée rapidement.

L'anémie rachitique persiste davantage et ce n'est que par un traitement prolongé que l'on peut espérer guérir ce symptôme, qui constitue souvent une séquelle de rachitisme.

Dans la tétanie : l'action semble être très efficace, les convulsions cèdent rapidement et les signes de tétanie

fruste disparaissent généralement en une douzaine de jours.

Le laryngo-spasme est rapidement influencé.

Dans le rachitisme tardif : l'action est moins rapide, mais amène toutes fois la guérison clinique.

Dans l'ostéomalacie : l'action favorable ne s'obtient qu'avec des doses prolongées et fortes, elle se produit néanmoins le plus souvent.

Dans les fractures : l'ossification et surtout la formation du cal est accélérée par le traitement sans pour cela donner lieu à des cals anormaux.

CHAPITRE III

CONCLUSIONS THERAPEUTIQUES

Au point de vue thérapeutique, les formes pharmacodynamiques du médicament semblent avoir peu d'importance.

La solution à 1 % dans l'huile d'olive est commode dans les services hospitaliers, mais sa conservation est plus difficile.

La forme, à notre avis, la plus avantageuse dans la pratique courante est la forme granulée en granules de 0,002 gramme.

La forme chocolatée est de dissolution plus difficile et sa conservation est soumise à plus d'aléas.

Au point de vue des doses, la non toxicité du produit permet d'élargir leurs limites dans des proportions assez grandes, quoiqu'il n'y ait pas avantage à employer des doses trop considérables.

Nous estimons, d'ailleurs, que la dose, en elle-même, intervient moins que la durée de la médication et que mieux vaut donner une dose faible, mais prolongée qu'une dose massive pendant un court laps de temps.

1) *Dans le rachitisme précoce.* — Nous estimons qu'à titre prophylactique, une dose de 2 milligrammes d'er-

gostérine irradiée est suffisante, mais qu'elle devra être prolongée au minimum pendant 25 jours.

Il y aurait même intérêt à faire, après un intervalle de repos, un deuxième traitement semblable au premier.

A titre curatif : une dose de 4 milligrammes par jour nous semble la meilleure posologie.

Toutefois, nous préférons donner la médication en 2 échelons : au début 2 milligrammes par jour, dans le but d'habituer l'enfant à la médication, puis, 4 milligrammes par jour ; la durée totale du traitement n'étant pas inférieure à 15 jours.

2) *Dans le rachitisme tardif.* — Des doses de 4 à 6 milligrammes par jour nous semblent nécessaires, pendant un temps très prolongé, qui ne peut dépendre que de l'évolution des lésions.

3) *Dans la tétanie.* — 4 milligrammes sont nécessaires pour obtenir un résultat thérapeutique rapide.

4) *Dans l'ostéomalacie.* — Des doses de 2 à 6 milligrammes représentent une posologie normale, mais le traitement devra être prolongé.

5) *Dans les fractures.* — Les doses dépendront de l'âge du sujet, 3 à 4 milligrammes chez l'enfant sont nécessaires pour obtenir une consolidation nettement activée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris

M. CHARLETY.

Vu : *Le Doyen,*
ROGER.

Vu : *Le Président de Thèse,*
A.-B. MARFAN.

BIBLIOGRAPHIE

Beck. — *Ther. d. Gegenw.* 1927, H. 4 sept. 1927, p. 401.

Beumer. — *Klin. Wochenschr*, S. 1962, 1926, N. 42. — *Klin. Wochenschr.*, 6, 941, 1927. — *Klin. Wochenschr.*, N. 17, S. 798, 1927. — *Klin. Wochenschr.*, 14 mai 1927, p. 941. — *Monatschrift für Kinderheilkunde*, Janvier-Février 1928, Heft, Bd. 38.

Beumer et Falkenheim. — *Klin. Wochenschr.*, 6, 798, 1927, N. 17. — *Klin Wochenschr.*, 23 avril 1927, p. 768.

Biancani (E. et H.). — *Revue d'actinologie* (*aliments irradiés*). 1re année, N. 2 octobre, décembre 1925, p. 67. — 2e année, N. 2, p. 139-141, p. 154 ; N. 3, p. 220-211, p. 224 ; N. 4, p. 303 et 320. — 3e année, N. 1, p. 102 à 122 ; N. 2, p. 179 à 183 ; N. 3, p. 272 à 275. — *Paris médical*, 28 janvier 1928, p. 91.

Bizard et Marceron. — *Le monde médical*, p. 554.

Dresel et Waltner. — *Fortschr der Med.*, 5 octobre 1926, p. 1.045 .

Falkenheim. — *Deutche med. Woch.*, 9 sept. 1925, p. 1.550.

Favre et Simonnet (présenté par Binet). — *Compte rendu à Société Biologie*, 20 février 1926, p. 455-456.

L. de Gennes. — *La presse médicale*, 9 septembre 1925. Thèse, Paris 1924.

György. — *Klinisch. Wochenschr.*, 6, 580 1927. N. 13. — *Klinisch. Wochenschr.*, 26 mars 1927, p. 580.

— *Monatschrift für Kinderheilkunde*, janvier-février 1928, Heft, Bd. 38, p. 31 à 43.

Heilbron. — *Biochem. journal*, 21, 1927.

Hess. — *Journal of. biol. chem.*, (63-70), (1924-1927).

Holtz. — *Klin. Wochenschr.*, 6, 535, 1927. — *Deutsche med. Woch.*, 53, 706, 1927. — *Klinisch Woch.* 19 mars 1927, p. 535. — *Deutsche med. Woch.*, 22 avril 1927, p. 706. — *Klin Wochenschr.* Jg. 6, 1927, N. 12.

Hottinger. — *Schweiz med. Wochenschr.*, S. 170, 1926, N. 8. — *Klinisch. Wochenschr.*, N. 44, 1926. — *Tagung der Société de pédiatrie de Suisse-Fribourg*, 12, 6, 1927. — *Deutschen medzinischen Wochenschrift*, N. 37, 1927. — *Zeitschrift für Kinderheilkunde*, 43, 8, 1927. Band 43, Heft ½ et 1927, Band 44, Heft 3/4.

Huldschinsky. — *Monatschr. für Kinderheilkunde*, janvier-février 1928, Heft ½, Bd 38.

Hutchison et Shapleton. — *Brit ; Jour. of childr. dis.*, 1924, 21, N. 18, S. 96.

Kroetz. — *Klin. Woch.*, 18 juin 1927, p. 1.171.

Lasch et Behrens. — *Deustche med. Wochenschrift*, N. 37, 1927, 9 sept., p. 1.552.

Lesné et L. de Gennes. — *Le monde médical*, p. 839.

Looser. — *Deutsch. Zeitschr. für chirurgie*, 152, 1920.

Mouriquand. — *Mouvement sanitaire* 31 mars 1927.

Mouzon (J.). — N. 96. *La presse médicale*, 30 novembre 1927, p. 1.459.

Marfan. — *Monde médical*, octobre 1927.

Marfan et Odier-Dolfus. — *Société de pédiatrie*, mars 1928.

Mellanby. — *Lancet* 1919. *Journ. of phynol.* 52-1919.

Pfaundler. — *Münch. med. Wochenschrift*, 1927, S. 659 et 721.

Pohl. — *Nachr. der Gesellschaft der Wissenschaften Göttingen. — Malh. phys. Kl.*, 1926, S. 143, S. 185. — *Naturwissenschaften*, 20, 1927.

Rousseau. — *Compte rendu séance 8 nov. de la société de biologie*, p. 1.009 à 1.011. — *Séance 29 nov. 1924. Soc. biologie*, p. 1.190-1.192. — *Séance du 9 janv. 1926, Soc. biologie*, p. 26-27.

Rosenheim. — *Bioch. journ.*, 21, 127, 1927. — *Lancet*, 1927, 5 fév.

Starlinger. — *Deutsche med. Woch.*, 9 sept. 1927, p. 1.553.

Steenbock. — *Journ. of biol. chem.*, 64/66, 1925-1927.

Stoeltzner. — *Monatschr. für Kinderheilkunde*, janvier-février, 1928, Heft ½, Bd 38.

Völkers et Blum. — *Med Klin.*, 16 sept. 1927, p. 1.409.

Vollmer. — *Deutschen méd. Wochenschrift*, N. 39, 23 sept. 1927, p. 1.634. — *Monatschrift für Kin-*

derheilkunde, Janvier-Février, 1928, Heft ½, Bd. 38.

WINDAUS. — *Nachrift der Ges. d. Wiss. Göttingen*, 1926,

WINDAUS-HESS. — *Nachr. d. Gesellschaft der Wissenschaften, Göttingen, Math., Phys., Kl.*, 1927.

WINDAUS-HOLTZ. — *Nachr. d. Gesellschaft der Wissenschaften, Göttingen, Math., Phys., Kl.*, 1927.